

Per A-1169

-895

ISSN 0494-7304 0207



TARTU ÜLIKOO LI

# TOIMETISED

УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ ТАРТУСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

895

## КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Труды по медицине

TARTU  1990

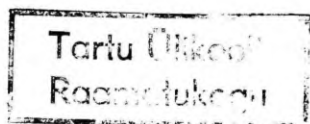
TARTU ÜLIKOOLI TOIMETISED  
УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ ТАРТУСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS  
Alustatud 1893.a. VIHK 895 ВЫПУСК Основаны в 1893.g.

**КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**Труды по медицине**

**ТАРТУ 1990**

Redaktsioonikolleegium: E. Vasar, L. Allikmets, Ü. Arend,  
K. Gross, M. Kalnin, A. Leqzner, J. Maaroos, L. Me-  
hilane, A. Paves, J. Riiv, E. Sepp, I. Tammaru, A. Tikk,  
L. Tähepõld



Ученые записки Тартуского университета.

Выпуск 895

**КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ.**

Труды по медицине.

На разных языках.

Резюме на английском языке.

Тартуский университет.

ЭР, 202 400, г. Тарту, ул. Юликооли, 18.

Vastutav toimetaja V. Vasar.

Korrektorid N. Storoženko, P. Ruustalu, M. Pukk.

Paljundamisele antud 05.06.1990.

Formaat 60x90/16.

Kirjutuspaber.

Masinakiri. Rotaprint.

Arvestuspoognaid 10.50.

Trükipoognaid 11.25.

Trükiarv 500.

Tell. nr. 402.

Hind rbl. 3.20.

TÜ trükikoda. EV, 202 400 Tartu, Tiigi, 78.

**ZU EXPERIMENTELL-PSYCHOLOGISCHEN UND  
PSYCHOPHARMAKOLOGISCHEN FORSCHUNGEN  
VON EMIL KRAEPELIN IN TARTU**

**V. Vahing, L. Mehilane**  
Tartuer Universität

Mit den Forschungen im Bereich der experimentellen Psychologie begann E. Kraepelin schon an der Leipziger Universität. E. Kraepelin erinnert sich dessen, daß Wilhelm Wundt im Jahre 1879 das Institut für Psychologie an der Leipziger Universität gegründet hat. Vorläufig befand sich das sogenannte Privatinstitut in einem zurückhaltenden Zimmer und Wundt hatte nur einige treue Gleichgesinnte. In ein paar Jahren befand es sich schon in einem dreistöckigen Haus. Nach Kraepelins Tode schreibt Weygandt in einem Beitrag, daß E. Kraepelin und Catell die treuesten Anhänger von Wundt gewesen sind /15/. In Wundts Laboratorium begann E. Kraepelin schon 1882 mit seinen Forschungen auf dem Gebiet der experimentellen Psychologie. E. Kraepelin untersuchte mit Hilfe der von Wundt erworbenen und teils selbst ausgearbeiteten Methoden die Wirkung mehrerer in jener Zeit gebräuchlicher Arzneimittel auf die psychischen Leistungen des Menschen. Seine Forschungen dieser Art setzte Kraepelin auch während des Wirkens in Tartu fort (1886 - 1891), dadurch auch seine Nachfolger und Mitarbeiter anspornend. An der Heidelberger Universität faßte er seine Forschungsergebnisse zusammen und veröffentlichte sie 1892 in der Monographie "Ueber die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel" /8/. Die Monographie, die E. Krae-

---

1886 - 1891 leitete E. Kraepelin 5 Jahre nacheinander die Klinik und den Lehrstuhl für Nerven- und Geisteskrankheiten der Tartuer Universität.

pelin seinem Lehrer W. Wundt gewidmet hat, ist in die Geschichte der Weltliteratur als die erste psychopharmakologische Monographie eingegangen /12/.

Die Tätigkeit von E. Kraepelin im Bereich der experimentellen Psychologie und Psychopharmakologie kann auf Grund seiner Betätigungsorte, Forschungsrichtungen, Methodologie und Verallgemeinerungen in drei Perioden eingeteilt werden.

Die erste Periode umfaßt seine Tätigkeit (1882 - 1885) in Wundts Laboratorium in Leipzig /6, 7/. In den Untersuchungen, die er in dieser Zeit abgeschlossen hat, befaßt er sich sowohl mit experimenteller Psychologie als auch mit Psychopharmakologie. E. Kraepelin erforschte zum Beispiel die Wirkung von Äthyläther, Chloroform, Amylnitrate, Alkohol und einigen anderen Stoffen auf die elementaren psychischen Vorgänge des Menschen. Es waren überhaupt erste experimentell-psychologische und psychometrische Forschungen im Bereich der psychotropen Wirkung von Pharmaka, weshalb sie auch im Hinblick auf methodisches Niveau und Ergebnisse ziemlich zurückhaltend waren. Wie sich E. Kraepelin später selbst entsinnte, war das Verfahren der Versuche in manchen Abschnitten unexakt gewesen, deshalb waren die Ergebnisse zweifelhaft und auch die Folgerungen zum Teil voreilig. Auf die einigermaßen provisorische Bedeutung Kraepelins Forschungen während der Leipziger Periode hat auch I. Kannabihh in seiner "Geschichte der Psychiatrie" hingewiesen /16/.

In der zweiten sogenannten Tartuer Periode (1886 - 1891) erregen Aufmerksamkeit Kraepelins Forschungen in erster Linie durch methodische Vollkommenheit und Durchdachtheit. Schon Ende 1886 war Kraepelin einer der Opponenten bei der Verteidigung der Doktorarbeit von August Short, Assistent der Klinik für Psychiatrie. In der Dissertation wurde die Wirkung von Hyoszin behandelt. Der wissenschaftliche Leiter dieser Doktor-dissertation war H. Emminghaus, Vorgänger von E. Kraepelin.

Zur Vervollkommnung der Methodik mußten einige Vorarbeiten geleistet werden. Kraepelin hat sich mit Dank daran erinnert, daß es ihm möglich war, die nötige vervollkommnete Apparatur für experimentell-psychologische Forschungen im Physiklaboratorium der Tartuer Universität zu bauen. In dem Leitartikel "Psychologischer Versuch in der Psychiatrie" /9/ des ersten Bandes des von Kraepelin herausgegebenen Sammelwerkes "Psychologische Arbeiten" erwähnt er wieder in voller Dankbarkeit Alexander Schmidt, den Universitätsprofessor in Tartu, der ihm ein Zimmer für Durchführung der Untersuchungen zur Verfügung gestellt hatte.

In Tartu begeistert Kraepelin für experimentell-psychologische Forschungen auch seine Mitarbeiter. Unter seiner Leitung ist 1887 die Doktor-dissertation von H. Dehio "Untersuchungen über Einflüsse des Coffeins und Thees auf die Dauer einfacher psychischer Vorgänge" /2/ abgeschlossen. In dieser psychometrischen Forschung wurde Überblick über den Einfluß von Koffein und Tee auf die Latenzzeiten der psychischen Vorgänge des Menschen verschaffen. 1889 verteidigte A. Oehrns seine Dissertation "Experimentelle Studien zur Individualpsychologie" /11/. In seiner Dissertation behandelt er objektive Einschätzungsmöglichkeiten von individuellen Abweichungen der Experimentergebnisse. M. Eimer befaßte sich in seiner Dissertation (1889) "Experimentelle Studien über den Zeitsinn" /3/ mit der Forschung des Zeitsinns. In demselben Jahr hat A. Bertells seine Dissertation "Versuche über die Ablenkung der Aufmerksamkeit" /1/ verteidigt. In den Dissertationen von M. Falk "Versuche über die Raumschätzung mit Hilfe von Armbewegungen" /4/ und von G. Higier "Experimentelle Prüfung der psychologischen Methoden im Bereich des Raumsinnes der Netzhaut" /5/ werden auf Grund der experimentellen Beobachtungen verschiedene Aspekte der Raumwahrnehmungen behandelt. E. Michelson befaßt sich in seiner Dissertationsarbeit "Untersuchungen

über die Tiefe des Schlafes" (1891) /10/ mit den objektiven Einschätzungsmöglichkeiten der Tiefe des Schlafes.

Nur noch in den ersten zwei Jahren der Heidelberger Periode beschäftigte sich E. Kraepelin einigermaßen mit den psychopharmakologischen Untersuchungen, verallgemeinerte und ordnete die früheren Materialien. In Heidelberg fesselte immer mehr E. Kraepelins Aufmerksamkeit die klinische Psychiatrie.

Von den Doktorarbeiten, die unter Kraepelins Leitung in Tartu abgeschlossen wurden, sind in erster Linie die Studien von Axel Oehrns hervorzuheben. E. Kraepelin empfahl ihm vor allem folgende Hinweise zu beachten:

- Größere Altersunterschiede und unterschiedliches Bildungsniveau sind zu vermeiden;
- "Anpassungsmöglichkeiten" und Versuchsbedingungen sollten für alle Versuchspersonen im großen und ganzen gleich sein.

Oehrns hatte 10 Versuchspersonen: Prof. E. Kraepelin; Dr. med. H. Dehio, Assistent der Klinik für Psychiatrie; Dr. med. E. Michelson, Assistent; Dr. med. Bertells; Dr. med. A. Wladimirov; Medizinstudent Falk; Jurastudent Hahn; Chemiestudent Dannenberg; Fräulein R. und A. Oehrns selbst. Die Wahrnehmung wurde mit Hilfe von unterschiedlichen Verfahren untersucht, z.B. durch Aufsuchen verschiedener Buchstaben, durch Korrekturlesen u.s.w. Bei der Gedächtnisforschung hat Oehrns die Methode von Ebbinghaus angewandt, und zwar das Erlernen sinnloser Silben und das Aufreihen von Zahlen. Bei der Forschung motorischer Funktionen wurde das Diktat und das Lesen benutzt. Die Schlußfolgerung war kurz, doch zum Nachdenken bringend: Bei experimenteller Forschung psychischer Vorgänge bereiten große Schwierigkeiten einerseits spontane Labilität der Vorgänge, andererseits ihre hohe Empfindlichkeit gegenüber den äußeren Faktoren, darunter gegenüber der Versuchssituation.

In Tartu widmete E. Kraepelin seine ausführlichen Studien der Wirkung von Alkohol, Koffein und Tee und ebenso dem Einfluß dieser Stoffe auf psychische Vorgänge des Menschen. H. Dehios und Kraepelins eigene Untersuchungen haben originelle psychometrische Auskunft über die Kennzeichnung der Wirkung obengenannter Stoffe gegeben. Kraepelins damalige Folgerungen und Verallgemeinerungen haben noch heute ihren Wert nicht verloren.

E. Kraepelin begann die Wirkung von Alkohol schon in Leipzig zu erforschen. Seine ersten Ergebnisse in diesem Bereich stellte er der Konferenz für Naturforscher und Mediziner in Freiburg 1883 vor. Seine Studien waren viel umfangreicher und methodisch reifer als die erste psychometrische Forschung von I.W. Warren /14/, der sich ebenso mit dem Einfluß Alkohols befaßte. I.W. Warren benutzte nur das Messen der Latenzzeit der motorischen Reaktion. Seine Versuche waren technisch unexakt, deshalb kam er auch zu widersprüchlichen Ergebnissen. In seinen Forschungen verwendete E. Kraepelin Methoden der motorischen Reaktion und der Assoziationsexperimente. Es ist deutlich eine technisch und methodologisch genauere Durchführung der Versuche und ebenso eine sorgfältigere Ergebnisanalyse zu bemerken. Doch war er selbst später mit dieser Versuchsdurchführung nicht zufrieden, deshalb begann er in Tartu erneut die Wirkung von Alkohol zu forschen. Er wandte dabei verschiedene Komplexmethoden, vervollkommnete Apparatur zur Messung der Reaktionszeiten und präzisierte Analyse-methode zur Auswertung der Ergebnisse an. Kraepelin kam zur Schlußfolgerung, daß Alkohol verschiedene Teile des psychischen Zustandes unterschiedlich beeinflußt: sensorische und intellektuelle Funktionen werden gehemmt, motorische Funktionen werden aber angereizt. Es war damals nicht nur ein neuer, sondern auch ein die bisherigen Auffassungen grundsätzlich überprüfender Standpunkt.



Bahnbrechend waren auch die Forschungen von E. Kraepelin und H. Dehio über die Wirkung von Koffein und Tee. Früher hatte man wohl den Einfluß Kaffees auf die Reaktionszeiten erforscht (Dietl und Vintschgau) /8/, aber diese Forschungen stützten sich auf zurückhaltende Untersuchungsmaterialien und waren auch methodisch mangelhaft. Das ist eben der Grund dazu, warum Kraepelins und Dehios Forschungen Dietls und Vintschgaus Studien sowohl methodisch als auch dem Umfang nach beträchtlich übertreffen. E. Kraepelins und H. Dehios Forschungen haben wegen der Vergleichung der Wirkung von Koffein und Tee einen besonderen Wert. E. Kraepelins verallgemeinerte Schlußfolgerungen über die Wirkung von Koffein waren grundsätzlich neu. E. Kraepelin betonte, daß ähnlich dem Alkohol auch Koffein unterschiedlich verschiedene psychische Vorgänge beeinflusst, dabei werden durch Koffein sensorische und intellektuelle Vorgänge angereizt, motorische Vorgänge dagegen werden gehemmt.

Bei der experimentellen Untersuchung der psychischen Vorgänge ist eine der größten Schwierigkeiten ihre spontane Empfindlichkeit hinsichtlich der äußeren Faktoren. E. Kraepelin war über alle solche die Versuchsreinheit störenden Umstände im klaren. Er war immer bemüht, jegliche störenden Faktoren auszuschalten. Unter anderem sei es hier erwähnt, daß er seine Forschungen in Tartu hauptsächlich in einem für Versuche vorgesehenen Raum des Instituts für Physiologie durchgeführt hatte. Er war bestrebt, Versuche mehrmals zu wiederholen, um ein mehr oder weniger stabiles Niveau der Ergebnisse der benutzten Methode zu erzielen, erst dann begann er der Versuchsperson Pharmaka zu geben. E. Kraepelin wiederholte mehrmals in kürzeren oder längeren Zeitabschnitten eine und dieselbe Untersuchung mit dem Ziel, möglichst zuverlässige Ergebnisse zu bekommen. Es wäre sehr lehrhaft, seine Überlegungen über die methodische Seite der Versuche näher zu beobachten.

"Das Bestreben, trotz aller Schwierigkeiten den Experimentalbeobachtungen auf psychologischem Gebiete die erwünschte Eindeutigkeit und Allgemeingültigkeit zu sichern, ist es daher gewesen, welches gerade hier zu einer ausgedehnten Anwendung der s t a t i s t i s c h e n Methode mit allen ihren Vorzügen und Mängeln und damit zu einer so bedeutenden Häufung der Versuche geführt hat, dass es dem Einzelnen kaum möglich ist, mehr als eine einzige beschränkte Seite irgend eines umfassenden Problems selbst experimentell zu durcharbeiten. Auf diese Weise aber ist bei den unzweifelhaft bestehenden individuellen Differenzen die Beziehung der Ergebnisse verschiedener Beobachter aufeinander und die Gewinnung wirklich durchgreifender Gesetze um so mehr erschwert, als erfahrungsgemäss auch die kleinsten und anscheinend unbedeutendsten Abweichungen in der technischen Ausführung, der Beobachtungsart, der Zeitlage und Aufeinanderfolge der Versuche eine hoffnungslose Unvergleichbarkeit herbeizuführen vermögen.

Diese und ähnliche Erwägungen sind es gewesen, welche mich veranlasst haben, trotz vieler äusserer Störungen zu verschiedenen Zeiten immer wieder auf meine vor 10 Jahren begonnenen Versuche über die Beeinflussung psychischer Vorgänge durch medicamentöse Stoffe zurückzukommen, um dieselben nach verschiedenen Richtungen hin nachzuprüfen und zu vervollständigen." /8/

Die im Laufe der neuen Experimente erworbenen Erfahrungen, die entdeckten methodischen Fehler und Abweichungen in Ergebnissen spornten Kraepelin an, die Ergebnisse und die Methodik seiner vorangegangenen Versuche zu überprüfen. Kein eigensinniger Stolz hinderte ihn bei der äußerst scharfen Selbstkritik und auch bei der entschlossenen Abänderung seiner Entscheidungen, falls es für ihn ausreichend Tatsachen gab. Diese Einstellung ist in folgender Überlegung deutlich zu sehen: "In meinen ersten Versuchen habe ich mich, ebenso wie alle früheren Beobachter, damit begnügt, der Einverleibung des Medicamentes eine

Reihe von Zeitmessungen vorauszuschicken, so lange, bis mir die erhaltenen Zahlenwerthe gleichmässige zu sein schienen. Ich ging dabei von der Voraussetzung aus, dass nunmehr alle weiteren Schwankungen in der Grösse der Zahlen auf Rechnung des Medicamentes zu setzen seien; die Einflüsse der augenblicklichen Disposition schienen dabei durch die jedesmalige Feststellung der besonderen Versuchsnorm genügend berücksichtigt zu sein. Leider haben mir spätere umfangreiche, speziell auf diesen Punkt gerichtete Beobachtungsreihen anderer Art gezeigt, dass die psychische Leistungsfähigkeit auch ohne irgendwelche äussere Beeinflussung regelmässig Schwankungen zeigt, welche bei der Beurtheilung medicamentöser Störungen unbedingt in Betracht gezogen werden müssen." /8/

Dieser Gedankengang zeigt, was für ein anspruchsvoller Mensch E. Kraepelin war. Aber seine Überlegungen sind interessant auch von einem anderen Gesichtspunkt aus, nämlich ist darin eine Vorstufe zu diesem methodischen Verfahren zu bemerken, was heute in der experimentellen Psychopharmakologie als sogenannte Plazebo-Methode genannt wird und was als eine vereinheitlichte Methode für die Gewährleistung der zuverlässigen Versuchsergebnisse verwendet wird. Obwohl Kraepelin noch nicht in seinen Versuchen zur Anwendung von Plazebo gekommen war, lagen seinen Auswertungen über die Wirkung von Pharmaka immer zahlreiche Kontrollversuche ohne Arzneimittel zugrunde. Die Dissertation von A. Oehrn, die er unter Leitung von Kraepelin abgeschlossen hat, enthält wertvolle Angaben zur individuellen Variabilität der Normwerte der Untersuchungsmethoden. E. Kraepelin verwendete diese Angaben als Kontrollgruppe bei anderen Forschungsarbeiten.

Von E. Kraepelin wurde eines der methodischen Verfahren zur Gewährleistung der Zuverlässigkeit der experimentellen Untersuchungsergebnisse ausgearbeitet. Nämlich wiederholte er von Tag zu Tag einen und denselben Versuch, manchmal stundenlang an einem Tage, wobei er Veränderungen in den

Latenzzeiten beobachtete. Auf Grund seiner Beobachtungen beurteilte er über die Automatisierung der Reaktionen. Am 20 Oktober 1888 /12/ faßte er in einem Bericht auf der wissenschaftlichen Sitzung des Rates der Medizinfakultät der Tartuer Universität seine Versuchsergebnisse überblicklich zusammen. Es stellte sich heraus, daß in den ersten Tagen die Versuchsergebnisse sich ziemlich schnell verbesserten, dann schon etwas langsamer und ungefähr ab des sechsten Tages, an dem kleinere zufällige Abweichungen und Veränderungen im Tagesablauf, ebenso Müdigkeit bemerkbar wurden, erreichten sie ein gewisses stabiles Niveau. Erst dann begann E. Kraepelin dem Untersuchten irgendeine Arznei zu geben, und das folgte in Abwechslung mit den sogenannten "leeren Tagen", an denen man nicht die Arzneimitteln gab. Oft dauerten die Versuchsserien lange, bis 17 Tage, die Gesamtzahl der Versuche betrug 150. Das alles bekräftigte die Tatsache, daß Kraepelins Versuchsergebnisse im Widerspruch zu den bisherigen Forschungsergebnissen standen, aber ungeachtet dessen hielten sie der künftigen Zeitprobe stand.

Er war einer der ersten, der es für sehr wichtig hielt, daß bei den experimentell-psychologischen Untersuchungen eine besondere Aufmerksamkeit dem Befinden und dem inneren Zustand des Patienten gelten soll.

E. Kraepelin blickte in die Zukunft der experimentellen Psychologie optimistisch. Er hoffte sehr viel von der Forschung über Wirkung der Arzneimitteln, die einen fruchtbaren Einfluß sowohl auf die Psychologie als auch auf die Pharmakologie haben sollte.

In dem die Ergebnisse zusammenfassenden Kapitel gibt Kraepelin zwei grundsätzliche Richtungen, von denen man sich leiten lassen müßte: "Damit ist natürlich durchaus nicht gesagt, dass die von uns aufgefundenen Beeinflussungen schon ein irgendwie vollständiges Bild der Psychischen Gesamtwirkung jener Stoffe liefern. Im Gegentheil steht zu erwarten, dass die Anwendung neuer Untersuchungsmethoden auch noch andere Seiten des

durch die Vergiftung herbeigeführten Zustandes kennen lehren und dadurch die jetzt entworfenen Umrisse vervollständigen wird. Andererseits steht zu erwarten - und darin scheint mir ein nicht unerheblicher Nutzen dieser "Pharmakopsychologie" zu liegen -, dass wir bisweilen umgekehrt in die Lage kommen werden, aus der besonderen Wirkung, die ein schon genauer bekanntes Mittel auf einen bestimmten psychischen Vorgang ausübt, die wahre Natur dieses letzteren besser zu erkennen" /8/. Aber gleich vertritt er alternativ seinen zweiten Standpunkt: "Mit voller Absicht habe ich es überall im Vorstehenden vermieden, eine Anknüpfung der psychologischen Erfahrungen an die physiologisch-chemischen Vorstellungen über die Wirkung der Arzneimittel zu suchen. Zur Lösung einer solchen Aufgabe halte ich mich nicht für competent. Auch fürchte ich, dass der Widerstreit der Meinungen auf dem Gebiete der Pharmakophysiologie es für jetzt überhaupt schwierig machen wird, in jener Frage weiter, als zu einigen allgemeinen und unsicher begründeten Hypothesen zu gelangen. Mein Ziel war es ausschliesslich, die Methoden für eine exacte Feststellung der psychischen Arzneimittelwirkungen nach einigen Richtungen hin auszubilden und die Möglichkeit ihrer praktischen Anwendung, sowie die Brauchbarkeit ihrer Ergebnisse an den ausgewählten Beispielen darzulegen" /8/.

Abgesehen von der intensiven klinischen Arbeit hat E. Kraepelin seine Forschungen im Bereich der experimentellen Psychologie und der Psychopharmakologie nicht abgeschlossen. Seit 1896 veröffentlicht er "Psychologische Arbeiten". In seiner Lebenszeit erschienen 8 umfangreiche Bände, der letzte Band erschien nach seinem Tode. Diese neun Bände enthalten von vielen Autoren insgesamt 23 experimentell-psychologische Abhandlungen im Bereich der Psychopharmakologie. Es muß erwähnt werden, daß von diesen 23 Forschungen 15 verschiedene Aspekte der Wirkung von Alkohol behandeln. Diese Abhandlungen sollten sowohl bei Psychologen und Psychiatern als auch bei Pharma-

kologen Interesse erwecken, Kraepelins Forschungen gebührt eine ausführlichere Bearbeitung und Verknüpfung mit der Gegenwart.

Wie es in dem letzten Handbuch der experimentellen Pharmakologie nachzuschlagen ist, wird darin wohl Kraepelin erwähnt, aber man kann kein Wort über sein Wirken in Tartu bzw. über die obengenannten Forschungen finden.

### Literatur

1. Bertells A. Versuche über die Ablenkung der Aufmerksamkeit. - Tartu, 1889.

2. Dehio H. Untersuchungen über den Einfluss des Coffeins und Thees auf die Dauer einfacher psychischer Vorgänge. - Tartu, 1887.

3. Einer M. Experimentelle Studien über den Zeitsinn. - Tartu, 1889.

4. Falk M. Versuche über die Raumschätzung von Armbewegungen. - Tartu, 1890.

5. Higier P. Experimentelle Prüfung der psychophysischen Methoden im Bereich des Raumsinnes der Netzhaut. - Tartu, 1890.

6. Kraepelin E. // Philosophische Studien / Hrsg. von W. Wundt. - Leipzig, 1883. - S. 1, 3, 417.

7. Kraepelin E. // Philosophische Studien / Hrsg. von W. Wundt. - Leipzig, 1883. - S. 1, 3, 573.

8. Kraepelin E. Ueber die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. - Jena, 1892.

9. Kraepelin E. // Psychologische Arbeiten. 1896: Der psychologische Versuch in der Psychiatrie.

10. Michelson E. Untersuchungen über die Tiefe des Schlafes. - Tartu, 1891.

11. Oehrn A. Experimentelle Studien zur Individualpsychologie. - Tartu, 1889.

12. Saarma J., Vahing V. E. Kraepelini psühofarmakoloogilistest uurimistest Tartus // Nõuk. E. Tervishoid. - 1976. - N 5. - Lk. 436 -440.

13. Wahl E. St. Petersburger Med. Wschr. -1889. - Bd. 14. - S. 1, 9.

14. Warren I.W. The effect of pure alcohol on the reaction time with a description of a new chronoscope // J. Physiol. - 1887. - Vol. 8, N 6. - P. 311.

15. Weygandt W. Emil Kraepelin // Allg. Zschr. Psychiatr. u. psychisch gerichtliche Med. - 1927. - Bd. 88. - S. 443 - 458.

16. Каннабих Ю.В. История психиатрии. М., 1929.

# **PSYCHOMETRIC DEVELOPMENTS OF THE HAMILTON SCALES: THE SPECTRUM OF DE- PRESSION, DYSTHYMIA AND ANXIETY**

**P. Bech**

Department of Psychiatry, Frederiksborg General  
Hospital

## **1. Psychometric methods**

The history of mental rating scales begins with the intelligence scales developed by Binet [12]. As stated by Terman and Merrill [38]: "... the Binet type of scales has no serious rival. It is not merely an intelligence test; it is a method of standardized interview ...". In the field of depression and anxiety this statement is valid for the Hamilton scales. They are not merely scales; they are information collected by a standardized interview; and both Hamilton scales have no serious rival as they cover the universe of items within clinical depression and anxiety.

Since the introduction of the Binet scales psychometric methods have been developed for defining the dimension of intelligence. The two most useful methods in this respect have been factor analysis [16; 37] and latent structure analysis [21; 34]. Both psychometric methods have been applied to the Hamilton scales.

## **2. Factor analysis of the Hamilton Depression Scale (HDS)**

When Hamilton [23] published his depression scale he used factor analysis to define the dimension of severity of depressive states. However, no general factor was found. In his second study with the HDS a general factor of severity was found [24]. As pointed out by Hamilton himself [27] the reason for this discrepancy between the two studies was that the heterogeneity of the patients regarding severity of depression was larger in the second than in the first study. This is one of the drawbacks of the factor analytic method that it is sensitive to the



distribution of the population under investigation. When summarizing the many studies that have been carried out on the HDS with factor analysis, Hamilton [27] has stated that most investigators would accept two factors in the scale, a general factor of severity and a second for anxious-agitated depression.

### 3. Latent structure analysis of the Hamilton Depression Scale

Among the first to develop an alternative psychometric method to factor analysis within intelligence tests was Guttman [21]. He emphasized that the Binet scaling principle should be analysed for its ability to separate the brighter person from the duller. Guttman's hierarchical construct of intelligence implied that the items of an intelligence scale should have a rank order of difficulty; i.e. the least difficult items are listed first, the moderately difficult items in the middle, and the most difficult items are listed in the end. As the brighter person is able to respond adequately to most of the items while the duller person only is able to respond adequately to the less difficult items, the total score of adequate items response is a sufficient statistic of the dimension of intelligence. Hamilton [26] made an attempt to analyse his depression scale by the Guttman scalogram principle but focussed only on a few items.

We have used the latent structure analysis developed by Rasch [34] when we validated the HDS [7]. This Rasch method is a further construct of the Guttman scalogram analysis taking probabilistic theories of errors of measurement into account. We found that the structure of severity of depressive states in the HDS could be sufficiently defined by six items (indicated by a the letters a to f in Table 2). On the basis of these six HDS items we [5] developed the Melancholia Scale (MES) which has a hierarchical structure in the sense of Guttman as shown in Table 1. Patients with minor depression or dysthymia scored on the first items, while patients with major depression also scored on items of guilt, motor activity and suicidal thoughts (Table 1).

T a b l e 1

## Classification of depression by symptoms

ICD-10	DSM-III-R	Melancholia scale
Classical textbook classification	Prototypic classification	Latent structure analysis
Depression:	(1) Depressed mood	1 Work and interests
Lowering mood	(2) Markedly diminished interest	2 Lowered mood
Reduction of energy and activity	(3) Significant weight loss or weight gain	3 Sleep disturbances
Reduction of enjoyment and interest	(4) Insomnia or Hypersomnia	4 Anxiety
Impaired concentration	(5) Psychomotor agitation or retardation	5 Emotional retardation
Marked tiredness	(6) Fatigue or loss of energy	6 Intellectual retardation
Disturbed sleep	(7) Feelings of worthlessness	7 Tiredness and pain
Diminished appetite	(8) Diminished ability to concentrate	8 Guilt feelings
Reduced self-esteem	(9) Recurrent thought of death	9 Decreased verbal activity
Guilt feelings		10 Suicidal thoughts
Suicidal thoughts		11 Decreased motor activity

Our results of the MES have been confirmed in other studies with the scale by use of Rasch analysis [14; 28; 29].

#### 4. Consequences of the psychometric studies with HDS

In Table 1 is shown the psychometric development in the classification of depression from the ICD system (e.g. ICD-10), the DSM-III-R system and the MES modification of HDS.

The ICD system is based on the classical textbook classification where no structure is needed. The DSM-III-R is based on the prototype algorithm meaning that the symptoms indicated in Table 1 have a higher mutual correlation than they do with other symptoms in the DSM-III-R. This prototypic approach [13] is identical with the principle of factors in factor analysis. The latent structure analysis is an approach identical to the concept of transparency used by Feinstein [15] which refers to the ability to see through each level of total scores of a rating scale to determine what it contains. As indicated in Table 1 a total score of MES of 0 to 5 means no depression; a score of 6 to 14 means minor depression or dysthymia; and a score of 15 or more means major depression. The dimension of severity of depression in the HDS as defined by Rasch analysis has been supported by external validity studies. It correlated with the global assessment performed by experienced psychiatrists [6]. Pretreatment, the classification of patients with panic disorder into no, minor and major depression had predictive validity concerning response to imipramine versus placebo [10], as no difference was seen in patients without depression while imipramine was superior in depressed patients.

When used as outcome measure of antidepressive treatment a negative correlation between total scores of the melancholic scores and plasma levels of clomipramine was found posttreatment [1]. Furthermore, Rosenberg et al. [35] have demonstrated that the total score of the melancholia HDS subscale correlated significantly with cerebral blood flow values pretreatment, while such an association was not found using the 17 items HDS total scores or the items individually.

Finally, it has been shown that placebo-active drug differences in clinical trials with antidepressants are more pronounced when using the melancholia HDS subscale than the 17 items HDS [4].

T a b l e 2

Universe of Items and Their Combinations

ITEM	HDS (17)	MES (11)	HAS (8 + 6)	CIS	MADRS INDEX
Depressed mood	a <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x 3
Guilt	b <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			x 1.5
Suicide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			x 1.5
Initial	<input type="checkbox"/>				
Middle	<input type="checkbox"/>				
Late	<input type="checkbox"/>				
Work	c <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			x 1.5
Retardation (motor)	d <input type="checkbox"/>				
Agitation (motor)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		
Anxiety (psychic)	e <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x 1.5
Anxiety (somatic)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> (6)	<input type="checkbox"/>	
Gastrointestinal	<input type="checkbox"/>				
Somatic general	f <input type="checkbox"/>				
Sex	<input type="checkbox"/>				
Hypochondriasis	<input type="checkbox"/>				
Loss of insight	<input type="checkbox"/>				
Weight	<input type="checkbox"/>				
Insomnia (General)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x 1.5
Motor retardation		<input type="checkbox"/>			
Verbal retardation		<input type="checkbox"/>			
Intellectual retardation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		x 1.5
Emotional retardation		<input type="checkbox"/>			x 1.5
Tiredness and pains		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tension (inner)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Phobia			<input type="checkbox"/>		

In Table 2 is shown the universe of items of the HDS and MES. To our knowledge rating scales currently in use in psychotherapy, in social psychiatry or epidemiological psychiatry for depression have no items which cannot be found in the HDS/MES universe. One of the most frequently used self-rating scales in epidemiological psychiatry, the General Health Questionnaire [20]

can be considered as a patient rated version of the MES [2]. The scale measuring minor psychiatric cases in the setting of general practice (Clinical Interview Schedule, CIS, [20] is also covered by the universe of items in Table 2.

A scale developed to be sensitive to change during psychopharmacological treatment by Montgomery and Åsberg [32] (MADRS) is included in the HDS/MES universe as well (Table 2). This scale seems less sensitive to change during treatment compared to MES [20]. Using 50 % reduction of pretreatment score the MADRS was found less sensitive than HDS [4]. Furthermore and Maier have correlated the HDS/MES version of MADRS (Table 2) with the original MADRS version in a study including 118 depressed patients. A correlation coefficient of 0.91 was obtained. The intercept of the regression line was 1.6 with a slope of 0.9. In other words, a score of 10 on the MADRS corresponds to 10.6 on the HDS/MES version; a score of 20 on MADRS corresponds to 19.6 on the HDS/MES version; etc.

Likewise, we have found that a score of 15 or more on the MES corresponds to a major depression on DSM-III [8]. The group of items defining the DSM-III concept of dysthymia is also included the universe of items in Table 2.

The universe of items in Table 2 has, however, not a coverage of items specifically for the depressive triade of negative self-evaluation of past, present, and future. The first scale that covered these items was the Wechsler et al. scale [39]. This scale has, however, not been frequently used in clinical research.

## 5. Factor analysis of the Hamilton Anxiety Scale (HAS)

In his first study with this scale Hamilton [22] found a general factor as the first factor and a bipolar factor as the second (psychic versus somatic anxiety). In his second study these findings were confirmed [25]. In both studies Hamilton investigated patients with anxiety neuroses. We have recently, in a population of patients with panic disorders [11] replicated the findings of Hamilton.

## 6. Latent structure analysis of the Hamilton Anxiety Scale

When using the HAS outside its original scope (anxiety neurosis) we found that the factor of psychic anxiety was most relevant in depressive illness [18]. In patients evaluated before cardiac bypass surgery we found [9] a high correlation between HAS and MES ( $R = 0.91$ ). In the latter study only 3 % had a major depression while 63 % had a minor depression.

In a study using Rasch analysis Maier et al. [30] found that the psychic anxiety factor of HAS was most likely to fulfill the Rasch criteria than the total HAS or the somatic anxiety factor. This finding is in harmony with a Rasch analysis carried out in patients with panic disorders [11].

## 7. The universe of HDS, MES, HAS

In Table 2 is shown the relevant items of the HAS in relation to the HDS/MES universe. Of these items depressed mood, psychic anxiety, insomnia general and intellectual retardation are identical to the corresponding MES items that covers minor depression. The original HAS item of general muscular symptoms corresponds to the MES item of tiredness and pains. The original HAS item of behaviour at interview corresponds to the HDS item of agitation, but it seems that this item should not be included in the dimension of severity [11]. The HDS item of somatic anxiety can be considered as a general item of autonomic hyperactivity which might be of importance in describing the minor degrees of depression. Two important HAS items, tension and phobia, should be included to cover the whole dimension of anxiety. In conclusion, therefore, we have included tension and phobia in the HDS/MES universe to cover also the HAS. The eight HAS items should be further analysed by Rasch models to test whether they describe mild degrees of minor depression.

## 8. Test of time of the Hamilton scales

It has often been stated that it was the introduction of antidepressants the years before the publication of the Hamilton scales which

induced the need for scales measuring outcome of treatment like those constructed by Hamilton. However, it is often overlooked that the Hamilton scales themselves have, if properly administered, a "therapeutic" effect. Before the introduction of antidepressants Skottowe [36] in his integrated textbook of psychiatry made the following observation: "... The initial psychiatric interview is always important, but in no group of illnesses it is of greater importance as a first step in treatment than it is in the depression. The gentle elucidation of all the symptoms is of the highest importance. Let the patient see that the doctor is thoroughly familiar with the kind of illness that confronts him; he knows the kind of feelings and thoughts that it brings to the patient. This in itself is a most reassuring step".

The universe of items of the Hamilton scales (Table 2) will guide the doctor and thereby giving the patient a relief as stated by Skottowe.

It is in the historical validation interesting to note that in the controlled clinical trials on antidepressant symptom rating scales have outdated psychological tests [33]. In an overview on antidepressants drug trials published between 1964 and 1986 in elderly depressed patients, Gerson et al. [17] have shown that the Hamilton Depression Scale outdated the contemporary scales around 1976.

When making a meta-analytic review of antidepressant drugs (Bech, 1988) it became clear that there exist many different versions of the Hamilton Depression Scale. The original item definitions were often inadequate and included versions separating males and females which, of course, have historical reasons. It seems that the most frequently used versions of the Hamilton scales are those published by Guy, often referred to as the NIMH versions. However, Hamilton never accepted these versions which he considered as check-list scales [27]. The operational criteria that we recently have published were developed in collaboration with Hamilton [10].

## 9. Conclusion

The universe of items covered by the Hamilton Depression and Anxiety Scales is an important guide for the doctor making the initial psychia-

tric interview with the anxious or depressed patients. Like the Binet scales for measuring intelligence the Hamilton scales can be considered as a method of standardizing a clinical interview.

The psychometric methods of factor analysis and latent structure analysis have illustrated the complementary problem of the primary (general) dimension of depression or anxiety versus the many second order dimensions. The results with the Hamilton Depression Scale have shown that a general dimension of severity has been isolated, the melancholia subscale, which has lead to the development of the Melancholia Scale (MES) to be considered as a one-dimension scale.

Various validity studies have confirmed this general dimension of severity of depression, which, inter alia, is relevant when comparing the relative potency of antidepressant drugs. Among the second order dimensions the anxiety factor and the sleep factor have been most important when describing the profile of antidepressants.

In the Hamilton Anxiety Scale there are two main factors of which the psychic anxiety factor includes items relevant for mild depression or dysthymia.

Both the anxiety scale and the depression scale were released by Hamilton with rather insufficient operational definitions which have resulted in many attempts to make revised item definitions. It is important to reach a consensus regarding this aspect of the Hamilton Scales.

In a chapter on Binet to be found in the monography of scientific psychology Miller [31] has stated that: "... the vein that Binet opened up is still being mined today — and still yields ore of the highest grade ...". This statement is valid for Hamilton as indicated in this psychometric overview of his scales.

## References

1. Bech P. The instrumental use of rating scales for depression // Pharmacopsychiatr. — 1984. — Vol. 17. — P. 22 - 28.
2. Bech P. Quality of life in psychosomatic research // Psychopathol. — 1987. — Vol. 20. — P. 169 - 179.



3. Bech P. A review of the antidepressants properties of serotonin reuptake inhibitors // *Advanced in biological psychiatry* / Eds. M. Gastpar, J. Wakelin. — Basel: Karger, 1988. — P. 58 — 69.

4. Bech P. Clinical properties of citalopram in comparison with other antidepressants: A quantitative meta-analysis // *Citalopram, a new antidepressant* / Ed. S.A. Montgomery. — Amsterdam: Excerpta Medica, 1989. — P. 56 — 68.

5. Bech P., Rafaelsen O.J. The use of rating scales exemplified by a comparison of the Hamilton and the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1980. — Suppl. 285. — Vol. 62. — P. 128 — 131.

6. Bech P., Gram L.F., Dein E., Jacobsen O., Vitger J., Bolwig T.G. Quantitative rating of depressive states // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1975. — Vol. 51. — P. 161 — 170.

7. Bech P., Allerup P., Gram L.F., Reisby N., Rosenberg R., Jacobsen O., Nagy A. The Hamilton Depression Scale: Evaluation of objectivity using logistic models // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1981. — Vol. 63. — P. 290 — 299.

8. Bech P., Gjerris A., Andersen J. The Melancholia Rating Scale and the Newcastle Scales // *Brit. J. Psychiatr.* — 1983. — Vol. 143. — P. 58 — 63.

9. Bech P., Allerup P., Reisby N., Gram L.F. Assessment of symptom change from improvement curves on the Hamilton Depression Scale in trials with antidepressants // *Psychopharmacol.* — 1984. — Vol. 84. — P. 276 — 281.

10. Bech P., Kastrup M., Rafaelsen O.J. Mini-compendium of rating scales for states of anxiety, depression, mania, schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1986. — Suppl. 326. — Vol. 73. — P. 1 — 37.

11. Bech P., Allerup P., Maier W., Albus M., Nutzinger D., Argyle N., Deltito J., Rasmussen S., Shera D., Lavori P., Ayso J.L. Cross-National Collaborative Panic Study Second Phase: Consistency and validity of the Hamilton Anxiety and Depression Scales and Symptom Checklist (in preparation).

12. Binet A. *L'Étude expérimentale de l'intelligence.* — Paris: Schleicher, 1903.

13. Cantor N., Smith E.E., French R.S., Mezrich J. Psychiatric diagnoses as prototype cate-

gorization // J. Ab. Psychol. — 1980. — Vol. 89. — P. 181 - 193.

14. Chambon O., Cialdella P., Kiss L., Poncet F. Study of the unidimensionality of the Bech-Rafaelson Melancholia Scale using Rasch analysis in a French sample of major depressive disorders // Pharmacopsychiatr. (in press).

15. Feinstein A.R. Clinimetrics. — New Haven: Yale University Press, 1987.

16. Guildford J.P. Psychometric methods. — New York: Mc.Graw Hill, 1936.

17. Gerson S.C., Plotkin D.A., Jarvik L.F. Antidepressant drug studies, 1964 to 1986: Empirical evidence for aging patients // J. Clin. Psychopharmacol. — 1988. — Vol. 8. — P. 311 - 322.

18. Gjerris A., Bech P., Bøjholm S. The Hamilton Anxiety Scale // J. Affective Dis. — 1983. — Vol. 5. — P. 163 - 170.

19. Goldberg D. The detection of psychiatric illness by questionnaire. — Oxford: Oxford University Press, 1972.

20. Goldberg D., Huxley P. Mental illness in the community. — London: Tavistock, 1980.

21. Guttman L. The basis for scalogram analysis // Measurement and prediction / Eds. S.A. Stouffer, L. Guttman, E.A. Suchman, P.F. Lazarsfeld. — Princeton: Princeton University Press, 1950. — P. 60 - 90.

22. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Brit. J. Med. Psychol. — 1959. — Vol. 32. — P. 50 - 55.

23. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1960. — Vol. 23. — P. 56 - 62.

24. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness // Brit. J. Soc. Clin. Psychol. — 1967. — Vol. 6. — P. 278 - 296.

25. Hamilton M. Diagnosis and rating of anxiety // Brit. J. Psychiatr. — 1969. — Vol. 3. — P. 76 - 79.

26. Hamilton M. Depression: Behavioral, biochemical, diagnostic and treatment concept / Eds. D.M. Gallant, G.M. Simpson. — New York: Spectrum, 1976.

27. Hamilton M. The Hamilton Rating Scale for Depression // Assessment of depression / Eds. N. Sartorius, T. Ban. — Berlin: Springer Verlag, 1986. — P. 143 - 152.

28. Maier W., Philipp M. Comparative analysis of observer depression scales // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1985. — Vol. 72. — P. 230 - 245.

29. Maier W., Philipp M., Heuser I., Schlegel S., Buller R., Wetzel H. Improving depression severity assessment: Reliability, internal validity and sensitivity to change of three observer depression scales // *J. Psychiatr. Res.* — 1988. — Vol. 22. — P. 3 - 12.

30. Maier W., Buller R., Philipp M., Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: Reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders // *J. Affective Dis.* — 1988. — Vol. 14. — P. 61 - 68.

31. Miller G.A. *Psychology: The science of mental life.* — London: Hutchinson, 1964.

32. Montgomery S.A., Asberg M. A New depression scale designed to be sensitive to change // *Brit. J. Psychiatr.* — 1979. — Vol. 111. — P. 240 - 242.

33. Quality Assurance Project. A treatment outline for depressive disorders // *Austr. NZ J. Psychiatr.* — 1983. — Vol. 17. — 129 - 146.

34. Rasch G. Probabilistic models for some intelligence and attainment tests. — Copenhagen: Danish Institute for Educational Research. (Reprinted by University of Chicago Press, Chicago, 1980).

35. Rosenberg R., Vorstrup S., Andersen AS., Bolwig T.B. Effect of ECT on cerebral blood flow in melancholia assessed with SPECT // *Convulsive Therapy.* — 1988. — Vol. 4. — P. 62 - 73.

36. Skottowe I. *Clinical psychiatry.* — London: Eyre and Spottiswoode, 1953.

37. Spearman C. General intelligence: Objectively determinable and measured // *Amer. J. Psychol.* — 1904. — Vol. 15. — P. 201 - 293.

38. Terman C.M., Merrill M.A. *Measuring intelligence.* — New York: Houghton Mifflin, 1957.

39. Wechsler H., Grosser G.H., Busfield B.L. The Depression Rating Scale: A quantitative approach to the assessment of depressive symptomatology // *Arch. Gen. Psychiatr.* — 1963. — Vol. 9. — P. 334 - 343.

## A MINIREVIEW OF IMPLICATIONS OF CHRONOPSYCHOPHARMACOLOGICAL THERAPY

M. Otter

Department of Pharmacology, Tartu University

In medical practice majority of the orally applicable drugs are usually administrated according to the scheme "3 times daily". The arguments to administer the drug *in dosi refracta* are weak and validity of this formula in modern-day medicine with respect to pharmacokinetics and chronobiology will be discussed.

Large literature is available to support the statement that both pharmacokinetics and the susceptibility of any biosystem to drugs depend on the body's biological rhythms as well in animals as in man. Circadian ( $\approx 24$  hours) and other endogenous biological rhythms, detectable at all levels of organisation, constitute a temporal structure in all animal species. Circadian, circannual, and other rhythmic changes in biological susceptibility and response of organisms to a large variety of physical and chemical agents, including medications and foods, are rather common phenomena. A better understanding of periodic and thus predictable changes in drug effects can be attained through consideration of three complementary concepts, the chronopharmacokinetics of a drug, the chronesthesia and the chronergy.

During the last three decades, chronopharmacology has been a field of rapid proliferating data, mainly from animals, but recently also from man. The facts at present clearly demonstrate that the administration of therapeutic agents requires an understanding of the chronobiological concept of the functions of the body as well as the chronopathology of disease processes and chronopharmacology principles. It is also well reorganised that the classical concept of homeostasis should be modified. The basic cellular functions are cyclic and there exist a number of cyclic humoral and neural control mechanisms which are in phase with environmental inputs.

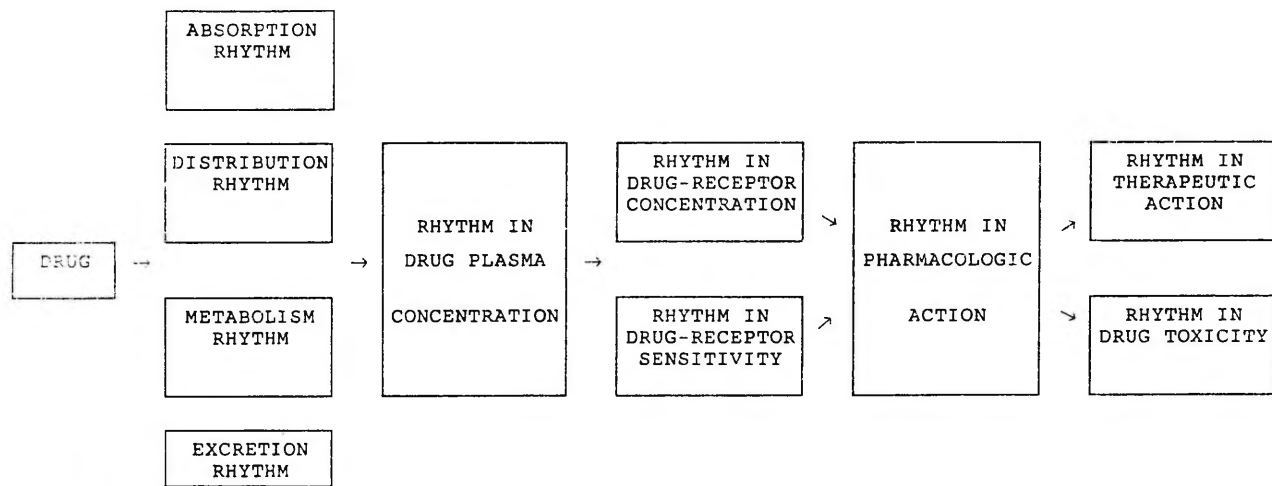


Figure 1. The rhythmic variables which might influence the rhythmicity in pharmacologic action [11]

The aim of this presentation is to summarize some generalizations for medical praxis basing on human chronopsychopathology, circadian chronopsychopharmacology and then to exemplify chronotherapeutic consequence. The final decision how to administration habit according to the principle "3 times daily equal doses".

Modern chronopsychopharmacology involves the investigation of:

a) drug effects as a function of biological timing;

b) drug effects upon the characteristics of endogenous bioperiodicities;

c) rhythmic patterns in programmed drug administration in order to optimise effectiveness.

There are rhythmic alterations in the drug bioavailability, metabolic processes, excretion, receptor sensitivity and pharmacologic action with peaks separated by around 24 h (i.e. circadian rhythms).

Circadian rhythm in drug effect may result from rhythms in any one or more factors shown in Figure 1. These include chronopsychopharmacokinetics of drugs (i.e. circadian rhythms in drug absorption, distribution, metabolism and elimination), rhythms in drug-receptor sensitivity, and rhythms in pharmacological response which may be modified in either desired or undesired way.

Bioavailability of drugs administered orally is better in the late morning and early afternoon than at other test times.

The following example represents the practical application of the rhythmicity in urinary drug excretion. Three schedules of lithium carbonate administration were provided to patients suffering from depression. The schedules were: A) 3 equal doses at 8.00, 12.00, 20.00; B) 2/3 of the daily dose (750 - 1000 mg) at 8.00 and 1/3 at 12.00; C) 1/3 at 12.00 and 2/3 at 20.00. Psychochronotherapy according to the schedule C stabilized a circadian rhythm of urinary lithium excretion, and thus reduced the drug nephrotoxicity (gauged by both creatinine and urea clearance).

Figure 2 summarizes Reinberg's ideas in temporal pharmacology. In any psychopharmacological study one must take into consideration — in addition to conventional items such as species, sex, age, dose, route and mode of the drug administration etc. — environmental factors as

well as organismic bioperiodicity. A better understanding of changes in drug administration etc. — environmental factors as effects as a function of biological timing is achievable by considering three complementary concepts: the chronopharmacokinetics of a drug, chronesthesia of target biosystems to the drug, and the chronergy, i.e. integrated overall effects.

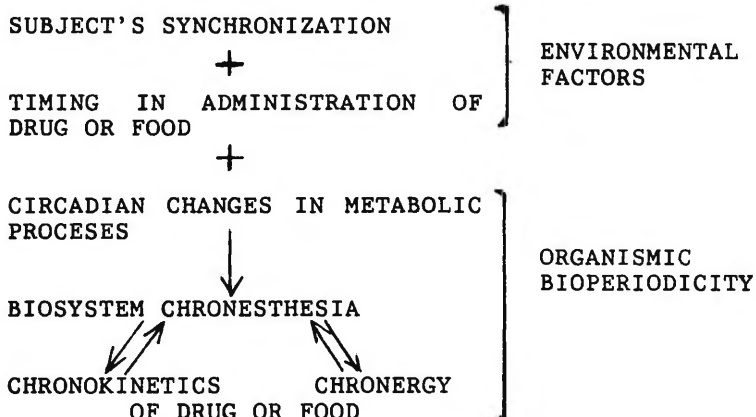


Figure 2. Reinberg's [13; 14] concepts in clinical psychopharmacology

Circadian rhythms of pharmacokinetic parameters (chronopsychopharmacokinetics) have been reported for psychotropic drugs as reviewed by Reinberg and Smolensky [14], Lemmer [9] or Bruguerolle [3]. Benzodiazepines among other psychotropic drugs have not been extensively studied on this chronopsychopharmacologic point of view.

Aymard and Soulairac [2] measured plasma concentrations of N-desmethyl-diazepam and showed that the time to peak occurred at 1 hour at 7.00 p.m. and elimination half-life passed from 3 hours (7.00 a.m.) to 30 hours (7.00 p.m.). Klotz and Ziegler [7] in a randomized crossover study showed that while no significant changes could be observed in the absorption and distribution processes or elimination half-life of midazolam, total plasma clearance was higher in patients during morning (supine or ambulant) than in the evening (ambulant) and concluded that posture and circadian rhythms may effect blood flow dependent hepatic elimination of midazolam.

Regardless, the metabolism and elimination of lorazepam differs from other benzodiazepines such as diazepam, desmethyldiazepam or midazolam, since the metabolic pathways of lorazepam only involves conjugation with glucuronic acid and elimination of the metabolic product by renal excretion [5].

Fasting or body position differences may be invoked to explain these variations but these factors were controlled and are strictly identical between the two trials. So the absorption temporal changes of lorazepam are circadian time dependent. From a pharmacokinetic point of view the daily differences in the pharmacokinetic parameters suggest the need for taking into account the hour of administration of a drug when assessing its kinetics.

T a b l e 1

Plasma total lorazepam kinetic data after lorazepam administration at 7.00 a.m. or 7.00 p.m.  
(mean  $\pm$  s.e.m. n = 16) [4]

Parameter	Time of Dosing	
	7.00 a.m.	7.00 p.m.
Cmax (ng·ml <sup>-1</sup> )	24.70 $\pm$ 1.69	23.16 $\pm$ 1.72
Tmax (h)	2.37 $\pm$ 0.48	3.68 $\pm$ 0.48
Ka	2.61 $\pm$ 0.56	0.77 $\pm$ 0.15**
t <sub>1/2c</sub> (h)	0.52 $\pm$ 0.11	1.18 $\pm$ 0.26*
t <sub>1/2β</sub> (h)	12.25 $\pm$ 0.80	14.11 $\pm$ 1.20
AUC exp. (ng·ml·h <sup>-1</sup> )	335 $\pm$ 28	347 $\pm$ 31
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·ml·h <sup>-1</sup> )	439 $\pm$ 36	392 $\pm$ 30

\* p < 0.05

\*\* p < 0.025 (paired T test)

The time of day of drug administration influenced the kinetics of diazepam especially in the absorption and/or distribution phase.

Diazepam is the most widely used antianxiety agent. The existence of circadian variation of diazepam kinetics in man was determined [12]. Ten healthy male subjects, 20 to 30 yr of age,



ingested a single 5-mg dose of diazepam at 9.30 a.m. and at 9.30 p.m. with a three weeks interval in a randomly assigned crossover study.

The mean diazepam concentration in plasma was significantly higher at 0.5, 1 and 1.5 hr after drug administration in morning dosing than in the evening dosing. The mean  $C_{max}$  was significantly higher in the morning trial than in the evening trial ( $250 \pm 12$  and  $165 \pm 11$  ng/ml, respectively;  $p < 0.01$ ). The  $t_{max}$  was significantly faster in morning dosing ( $p < 0.01$ ). However, neither the mean  $t_{1/2}$  nor the mean AUC

values for diazepam differed significantly between morning and evening dosing. Although there was a great interindividual variation in the  $t_{1/2}$

for diazepam, an intraindividual variation was relatively very small between morning and evening trials. The drug-induced subjective sedative effects in the morning trial are likely to be produced by higher plasma diazepam concentrations both in the absorption and the distribution phases after morning dosing.

The results suggested that diazepam was more rapidly absorbed from the gastrointestinal tract after morning dosing than after evening dosing, although no difference was found in the amount of absorption of the drug. The amount of food remained in the stomach might have influenced the rate of absorption of the drug because possibly less food remained in the stomach after the smaller morning meal than after the larger evening meal. To elucidate this possibility, diazepam kinetics were compared between the morning trial and the evening trial in the subjects with 9 hr fasting state. Although the difference in the mean  $C_{max}$  tended to be decreased between morning and evening trials the time-of-day effect on diazepam kinetics did not disappear even in subjects with 9 hr fasting state.

Ten healthy male subjects with 9 hr fasting state were intravenously injected a single 5 mg dose of diazepam at 9.30 a.m. and at 9.30 p.m. with a three weeks interval in a randomly assigned crossover study. The mean plasma concentrations for diazepam were significantly higher in morning dosing than in evening dosing at 0.25 hr ( $382 \pm 21$  and  $294 \pm 10$  ng/ml, respectively;  $p < 0.01$ ), at 0.5 hr ( $317 \pm 20$  and  $230 \pm 12$  ng/ml respectively;  $p < 0.01$ ), at 1 hr ( $246 \pm 18$  and

165  $\pm$  9 ng/ml, respectively;  $p < 0.001$ ), at 2 hr (177  $\pm$  11 and 104  $\pm$  9 ng/ml, respectively;  $p < 0.001$ ).

What is the mechanism of this time-of-day effect on diazepam kinetics following an intravenous administration? Diazepam is a highly protein bound drug. The free fraction of drug in the plasma is only 1 to 2 %. The usual drug assay is the total concentration of drug in the plasma. It includes both the drug that is bound to plasma proteins and that which is unbound. Changes in free fraction of drugs can influence the distribution of drugs from the plasma into the tissue and the blood cells, especially in such a highly protein bound drug as diazepam. Therefore, the free fraction of diazepam in plasma was determined at 0.5 hr after injection by an equilibrium dialysis procedure.

There was a highly negative correlation between diazepam free fraction and total diazepam concentration in plasma ( $r = -0.678$ ,  $p < 0.01$ ). The mean diazepam free fraction in plasma was significantly higher in the evening trial ( $p < 0.05$ ). Since diazepam was intravenously administered and therefore the drug was completely absorbed into the body, the difference in the mean total diazepam concentrations at 0.5 hr after injection is likely to be produced by the time-of-day effect on protein-binding of the drug in plasma. On the other hand, the mean free diazepam concentration in plasma was significantly higher after morning dosing than after evening dosing at 0.5 hr following injection (4.3  $\pm$  0.4 and 3.2  $\pm$  0.5 ng/ml, respectively  $p < 0.01$ ). Since usually only unbound drugs exerts pharmacologic effects, the time-of-day effect on the diazepam-induced sedative action might, at least in part, be attributed to the circadian variation of protein-binding of diazepam in plasma.

The rhythmic changes in the susceptibility of a biosystem including both molecular and membrane phenomena and related metabolic processes are defined as chronesthesia. 24-h variations in the susceptibility of a biosystem are illustrated by the results of studies of the time-dependent effects of many psychotropics.

Usually circadian rhythm of sensitivity to drugs at receptor sites is more difficult to assess than pharmacokinetic aspects.

In the field of psychopharmacology, the correlations between the steady-state amitriptyline and/or nortriptyline concentrations in plasma and their clinical antidepressant effects have been reported [17; 18].

Amitriptyline and nortriptyline, the tricyclic antidepressant drugs, are used in the treatment of depression. Although the drugs are completely absorbed from the gastrointestinal tract, the systemic availability of the drug after oral administration in man is relatively low due to the high rate of first-pass metabolism in the liver [1]. Because the plasma half-life of tricyclic antidepressant drugs is rather long, recent practice has been to give single daily doses of these drugs in the evening. Therefore, the time of day of drug administration might be of importance, if there is a difference in kinetics following single doses at different times of day. This issue was examined in the first study by means of simultaneous measurement of amitriptyline and nortriptyline and 10-hydroxynortriptyline, a major metabolite of nortriptyline, anticholinergic effects and subjective sedative effects induced by the drug. Ten healthy male subjects ingested a single 50-mg dose of amitriptyline hydrochloride in solution at 9 a.m. and after a three weeks interval at 9 p.m. in a randomly assigned crossover study. Meals were controlled in order to fit the subjects' usual meal amount by preparing standardized breakfast and dinner.

The mean amitriptyline serum concentrations were significantly higher in the morning trial than in the evening trial at 1, 2, 3 hr. after drug administration. Neither the mean  $C_{max}$ , the mean  $t_{1/2}$ , nor the mean AUC values for amitriptyline differed significantly between morning and evening dosing. The  $T_{max}$  was significantly faster in the morning trial than in the evening trial ( $p < 0.02$ ).

The fact that the drug-induced anticholinergic and sedative actions were more prominent in the morning trial is likely to be produced by higher serum amitriptyline concentrations in the absorption phase after morning doses. Since both anticholinergic and sedative actions of tricyclic antidepressants are less consequent close to bedtime than in the morning, the recent custom of

giving single daily doses of these drugs in the evening is reasonable from the chronopharmacological point of view, promoting better compliance with treatment.

The chronergy of a psychopharmacological agent involves its chronopharmacokinetics as well as the chronesthesia of a set of biosystems. The acrophase of the drug level in blood as demonstrated, e.g. for theophylline [15].

In order to obtain a satisfactory therapeutic effects and to avoid jeopardy of the subject to be treated, the dose of the drug has to be adjusted according to the phase of the subjects sensitivity cycle.

After several decades of investigation in chronopharmacology, it would appear that there is an adequate scientific base to begin consideration of chronotherapy in selected clinical situations. The same chronopharmacological principles have important implications for all contemporary kinetic and toxicological studies of drugs.

### References

1. Alván G., Borgå O., Lind M., Palmér L., Siwers B. First pass hydroxylation of nortriptyline: Concentrations of parent drug and major metabolites in plasma // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1977. — Vol. 11. — P. 219 - 224.
2. Aymard N., Soulairac A. Chronobiological changes in pharmacokinetics of dipotassic chlorazepate, a benzodiazepine // *Chronopharmacology* / Eds. A. Reinberg, F. Halberg. — New York: Pergamon Press, 1979. — P. 111 - 116.
3. Bruguerolle B. Circadian changes in pharmacokinetics // *Thérapie.* — 1983. — Vol. 38. — P. 223 - 235.
4. Bruguerolle B., Bouvenot G., Bartolin R., Descottes C. Temporal variations of lorazepam pharmacokinetics // *Clin. Pharm.* — 1986. — Vol. 1. — P. 352 - 354.
5. Elliott H.W. Metabolism of lorazepam // *Brit. J. Anesth.* — 1976. — Vol. 48. — P. 1017 - 1023.
6. Gram L.F., Over K.F. First-pass metabolism of nortriptyline in man // *Clin. Pharmacol Ther.* — 1975. — Vol. 18. — P. 305 - 314.

7. Klotz U., Zieger G. Physiologic and temporal variations in hepatic elimination of midazolam // Clin. Pharmacol. Ther. — 1982. — Vol. 32. — P. 107 - 112.

8. Lambinet I., Aymard N., Soulairac A., Reinberg A. Chronoptimization of lithium administration in five maniac-depressive patients: reduction of nephrotoxicity // Int. J. Chronobiol. — 1981. — Vol. 7. — P. 274.

9. Lemmer B. Chronopharmacokinetics // Topics in Pharmaceutical Sciences / Eds. D. Breimer, P. Speiser. — Amsterdam: Elsevier North Holland Biomedical Press Publ., 1981. — P. 49 - 68.

10. Levy R.H. Time-dependent pharmacokinetics // Pharmacol. Ther. — 1982. — Vol. 17. — P. 383 - 397.

11. Nair V. Implications of chronopharmacologic studies in drug therapy // Chronopharmacology and Chronotherapeutics /Eds. C.A. Walker, K.F.A. Soliman, C.M. Winget. — Florida A.M. University Foundation (Tallahassee), 1981. — P. 3 - 8.

12. Nakano S., Watanabe H., Ogawa N. Circadian effect on diazepam kinetics in man // Clin. Pharmacol. Ther. — 1980. — Vol. 27. — P. 274.

13. Reinberg A. New aspects of human chronopharmacology // Arch. Toxicol. — 1976. — Vol. 36. — P. 327 - 339.

14. Reinberg A., Smolensky M.H. Circadian changes of drug disposition in man // Clin. Pharmacol. — 1982. — Vol. 7. — P. 401 - 420.

15. Reinberg A., Smolensky M., Levi F. Clinical chronopharmacology // Biomed. — 1981. — Vol. 34. — P. 171 - 178.

16. Sellers E.M., Koch-Weser J. Binding of diazoxide and other benzothiazines to human albumin // Biochem. Pharmac. — 1974. — Vol. 23. — P. 553 - 566.

17. Zieger V.E., Co B.T., Taylor J.R., Clayton P.J., Biggs J.T. Amitriptyline plasma levels and therapeutic response // Clin. Pharmacol. Ther. — 1976. — Vol. 19. — P. 795 - 801.

18. Zieger V.E., Clayton P.J., Taylor J.R., Co B.T., Biggs J.T. Nortriptyline plasma levels and therapeutics response // Clin. Pharmacol. Ther. — 1976. — Vol. 20. — P. 458 - 463.

## THE USE OF PSYCHOTROPIC DRUGS IN THE TREATMENT OF NEUROTICS

L. Mehilane

Department of psychiatry, Tartu University

The application of psychotropic agents is indicated due to their symptomatic and in part pathogenetic effects in the complex treatment of the neuroses [5; 8]. Up to now the tranquillizers have been most often used in the drug therapy of neuroses. However, it is known, that the basic symptoms of a neurosis such as anxiety and fear are extremely diverse. From the earlier work the character of the following variants of anxiety and fear was explained: diffuse fear and anxiety, prevailing fear, phobia, hypochondriacal and depressive thoughts of fear and the somato-vegetative disorders accompanying them. In a number of psychogenic disorders psychogenic response → neurosis → prolonged neurosis → psychogenic development of a personality they observe the acute responses of fear and anxiety in which acute anxiety, fear and somatovegetative disorders were in the forefront in a diminishing order. They relieve the fixed conditions in that thinking (the life of will) and disorders of other psychic functions serve as obligatory symptoms of a leading syndrome in addition to emotional disorders. An areactive type is rather prevailing in the somatovegetative area that suggest that the initial functional dysfunction is changed by the more persistent pathology, it stands to reason it needs a different therapy in principle [6, 7].

At the same time it is known that the spectrum of the psychotropic effect of the tranquillizers is relatively limited in comparison with the other psychotropic drugs. Depressive mood, supervaluable ideas, fixed phobias, feebleness of will, disturbances of memory and attention, asthenia, drowsiness, the accentuation of the personality and the character and several other frequent symptoms of psychogenic disorders re-

spond badly to the influence of tranquillizers [9; 10].

A number of reports have been published in last years about insufficient efficacy of anxiolytics in neurotics. It has been noted that anxiolytics not only do not cure depressed neurotics, but in many patients even may induce a progression of masked depression [4]. Modesting (1985) has found that in patients with masked depression previous administration of anxiolytics may cause lowering of overall efficacy of treatment.

When the tranquillizers have been used for a long time, their basic effect will become to a great extent weaker. It is probable that the tranquillizers may induce a psychic dependence on them [4]. The investigators of many countries state that the tranquillizers are more and more often used by the suicidents [9]. Because of that it is necessary to specify the indications of the use of psychotropic drugs in the therapy of non-psychotic disorders.

T a b l e 1

Experimental population and results of treatment

Characteristics	Compound applied		
	Diazepam	Melleril	Chlorprothixene
Number of patients: total	36	36	36
depressive n.	12	12	12
neurasthenia	12	12	12
hypochondriac n.	12	12	12
Daily dosage of the compound	15-40 mg	25-100 mg	15-90 mg
Therapeutic effect (in percent)			
good	35	84	75
moderate	58	8	19
nil	7	8	6

This study was carried out in order to compare the effect of two neuroleptics — melleril and chlorprothixene in small dosages — with diazepam

in neurotics. Our experimental population included 108 neurotic patients, i.e. 36 with neurasthenia, 36 with depressive neurosis and 36 with hypochondriac neurosis. Treatment course was carried out randomly with one of following compounds: in 36 patients diazepam (15 - 40 mg daily), in 36 patients chlorprothixene (15 - 90 mg daily) and in 36 patients melleril (25 - 100 mg daily) was administered for three to five weeks.

Clinical symptomatology and state of patients was assessed by means of six rating scales, i.e. Hamilton's Depression Scale, AMP psychopathological scale, BPRS, Zung's Selfrating Scale, Tartu General Psychiatric Scale and Tartu Scale for Neurotics. The state of cortical nervous processes has been assessed by means of Tartu Psychometric Test Battery [11; 12].

The pretreatment clinical state of patients in all three subgroups was characterized by marked neurotic symptomatology, mean scores by BPRS psychopathology scale being 37, 38 and 41. In all patients severe and resistant neurotic symptoms brought about a marked professional and social desadaptation and hospital treatment was indicated.

The initial state of cortical nervous processes in neurotics was characterized by following findings. The memory index in both operative and learning memory tests was lower ( $p < 0.05$ ), latency periods in association as well as in motor reflex tests were longer ( $p < 0.05$ ) and the number of disinhibitions in motor reflex test as well as the number of nonadequate responses in association test and confabulation index in learning test were higher ( $p < 0.05$ ) than in normal persons.

The results of the treatment course were following. In the sample of neurotics treated with diazepam a good remission (evaluated by means of Tartu General Psychiatric Scale) was achieved in 34 percent of patients, in the sample treated with chlorprothixene in 75 percent and in the melleril sample in 84 percent of patients. Also results of assessment by means of all other rating scales testify to the superiority of melleril and chlorprothixene as compared with diazepam. Practically all patients treated with melleril and chlorprothixene improved clinically to such an extent that they were discharged from



hospital in a good state of adaptation. In most patients treated with diazepam results were moderate. In many patients subdepression, obsessive and overvalued ideas persisted and their state of readaptation was not good, further treatment was needed.

The results of melleril and chlorprothixene were superior to diazepam in all three types of neurosis. With all compounds the best effects were achieved in the group of hypochondriacal neurosis. According to both Hamilton scale and Tartu neurosis scale in all types of neurosis the best results were encountered under melleril treatment course. Especially in depressed and hypochondriacal neurosis the superiority of melleril was marked.

Analysis of the influence on investigated compounds upon different factors of neurotic symptomatology demonstrated following differences. On the basis of factors in Hamilton scale as well as in Tartu neurosis scale it was found that diazepam exercised most marked action upon anxiety, this effect being practically equal to melleril and superior to chlorprothixene. Depressed mood was most significantly improved under melleril, less under chlorprothixene and least under diazepam. Similar relations were encountered in the action of different compounds upon hypochondriac symptoms. Behavioural activity was most markedly enhanced by melleril, whereas diazepam and chlorprothixene exercised equal action. Similar shifts were found in the factor of vegetative and somatic concerne.

Therapeutic changes in cortical nervous functions were found to be well coordinated with clinical effects. In both cortical excitatory and internal inhibitory processes diazepam did not bring about practically any shifts. Melleril caused marked changes in cortical excitatory as well as in internal inhibitory processes. Under chlorprothixene treatment course shifts in cortical nervous processes were even more numerous.

Datas delivered allow to conclude that melleril and chlorprothixene administered in moderate daily dosages exercise in depressive, neurasthenic and hypochondriacal neuroses markedly more intense therapeutic action than diazepam. Especially good results of melleril and chlorprothixene treatment course were achieved in neurotics, in whom depressed mood, overvalued ideas

and obsessive ideas were dominating symptoms and also in patients with longer duration of the disease. In neurotics with dominating anxiety and vegetative disregulation diazepam exercised a good therapeutic action. On the basis of neurophysiological findings one can suppose that neuroleptics induce more profound changes in pathogenetic mechanisms of neurosis.

T a b l e 2

**Total effects of investigated compounds by rating scales**

Total scores by rating scales	Compound applied		
	Diazepam	Melleril	Chlorprothixene
<b>AMP Psychopathological Scale</b>			
before treatment	28	23	32
after treatment	14	7	12
therapeutic shift	14	16	20
<b>BPRS</b>			
before treatment	38	37	41
after treatment	26	23	27
therapeutic shift	12	14	14
<b>Hamilton Scale</b>			
before treatment	22	25	26
after treatment	13	8	10
therapeutic shift	9	17	16
<b>Zung's Scale</b>			
before treatment	49	50	49
after treatment	39	30	33
therapeutic shift	10	20	16
<b>Tartu Scale For Neurotics</b>			
before treatment	75	81	72
after treatment	35	21	26
therapeutic shift	38	60	46

Psychopharmalogical agents have an associated psychotropic and somato-vegetotropic (polytropic) action. It has been found that together with desirable therapeutic effects, these drugs very often produce associated adverse side-effects

which may be confused with behavioural disorders resulting from mental illness during the treatment process. The action of a psychopharmacological agent may change qualitatively depending upon the dosage, route, patients' general health, mental state, the length of therapy and the simultaneous administration of other drugs.

Table 3

Effect of investigated compounds in different types of neurosis (by Hamilton Rating Scale)

Type of neurosis	Compound applied		
	Diazepam	Melleril	Chlorprothixene
<b>Depressive neurosis</b>			
total score before treatment	22	26	27
after treatment	13	12	9
therapeutic shift	9	14	18
t-value of the shift	2.7	6.5	5.8
<b>Neurasthenia</b>			
total score before treatment	20	23	25
after treatment	13	7	11
therapeutic shift	7	16	14
t-value of the shift	1.6	7.4	4.6
<b>Hypochondriac neurosis</b>			
total score before treatment	24	25	27
after treatment	13	6	10
therapeutic shift	9	19	17
t-value of the shift	4.8	10.6	7.4

The results of the study of 463 neurotics treated with neuroleptics (levomepromazine 12.5 - 25 mg daily, trimeprazine 7.5 - 15 mg, haloperidol 1.0 - 1.5 mg, methophenazine 7.5 - 15 mg), antidepressants (imipramine 25 - 75 mg, amitriptyline 25 - 75 mg, pirazidol 25 - 75 mg, trazodone 50 - 100 mg), tranquillizers (mezapam 30 - 50 mg, tofizopam 150 - 300 mg) and nootropics (pyrazetam 1.2 - 2.4 g, fenibut 500 - 750 mg) have been analysed. The clinical and paraclinical assessment of the results have been carried out similarly to the previous study.

Table 4

Effect of investigated compounds upon different factors of neurosis (t-value of therapeutic shifts by Hamilton rating scale)

Type of neurosis	Compound applied		
	Diazepam	Melleril	Chlorprothixene
Depressed mood	4.7	10.6	7.9
Hypochondriasis	4.4	10.0	7.8
Anxiety	6.7	5.7	8.1

It appears that while choosing the most optimum drug for a certain patient it is necessary to consider not only nosological and syndromological origin, but the most important is the symptomological origin.

The tranquillizers are effective in abolishing psychogenic anxiety with acute genesis and fear and somato-vegetative symptoms accompanying them. The prevailing anxiety and compulsive states are not yet subordinated to the full reduction under the influence of tranquillizers, as a rule. The states, in which, besides anxiety and fear, disorders of thinking, emotional disorders and disorders in will supply as obligatory symptoms of a leading syndrome the effectiveness of little doses of antidepressants and neuroleptics excels in the effectiveness of tranquillizers.

As a result of these studies it is obvious that phenibut has a weak tranquillizing effect. Its nootropic effect is stronger in comparison with pyracetam and appears more rapidly.

Diazepam and other benzodiazepines tranquillizer with its high tranquillizing effect induce languor, tiredness, reduction of psychophysical tonicity and the suppression of some brain functions. Phenibut with its tranquillizing effects removes tiredness, induces the ascent of psychosomatic tonicity; it has a general activating effect. It is necessary that we should prefer phenibut in the treatment of geriatric, somatic and childrens' psychic disorders. It appears that phenibut could be a drug of choice for extreme situations of high emotional stress and exhaustion as it is necessary to guarantee high ability to work with optimum emotional and intellectual-mnemonic functioning.

## References

1. Balter M., Manheimer M.A., Mellinger G.D. Uhlenhuth E.H. A cross-national comparison of anti-anxiety: Sedative drug use // *Curr. Res. Opine.* — 1984. — Vol. 8, N 4. — P. 5 - 20.
2. Jacqmin Ph., Lesne M. Les Benzodiazepines: Aspects Pharmacodynamiques. — *J. Pharm. Belg.* — 1985. — Vol. 40, N 1. — P. 35 - 54.
3. Lieberman J. Evidence for a biological hypothesis of obsessive-compulsive disorders // *Neuropsychobiol.* — 1984. — Vol. 11, N 1. — P. 14 - 21.
4. Marks J. The benzodiazepines: Use, over-use, misuse, abuse? — Second ed. — Lancaster: MTP Press Ltd., 1985.
5. McCurdy L. Benzodiazepines in the treatment of acute anxiety // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1984. — Vol. 8, N 4. — P. 115 - 110.
6. Mehilane L. Psühhogeensed haigused. — Tartu, 1981. — 75 lk.
7. Mehilane L. The clinical-neurophysiological characteristics of pharmacotherapy in neurotic patients with anxiety and fear // *Acta et Comment. Univ. Tartuensis.* — 1982. — P. 94 - 104.
8. Mehilane L., Vasar V. Spectrum of clinical effect of phenibut // *Acta et Comment. Univ. Tartuensis.* — 1984. — Vol. 687. — P. 112 - 124.
9. Modestin J. Antidepressive therapy in depressed clinical suicides // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1985. — Vol. 71, N 2. — P. 111 - 116.
10. Romney D.M., Angus W.R. A brief review of the effects of diazepam on memory // *Psychopharm. Bulletin.* — 1984. — Vol. 20, N 2. — P. 313 - 316.
11. Saarma J.M., Saarma M.M., Mehilane L.S. The experience of psychopharmacotherapy of patients with neurotic depression // *Preceeding of the forth soviet-finnish symposium on the problem of depression.* — Moscow, 1983. — P. 190 - 196.
12. Saarma J.M., Mehilane L.S., Lepp H.A. Clinical treatment of depressive patients with trazodone // *Depression and the role of trazodone in antidepressant therapy.* — Rome, 1978. — P. 86 - 91.

# LOW-DOSE NEUROLEPTICS IN ANXIETY AND ADJUSTMENT DISORDERS — BENEFIT AND RISKS

M. Osterheider

Departement of Psychiatry,  
University of Wuerzburg, FRG

Several efforts have been made in the past years to develop different alternatives to conventional treatment in anxiety disorders. Until yet anxiolytic treatment in outpatients — for example — is mostly performed by using benzodiazepine tranquilizers. On the other hand — in some European countries, especially in West-Germany — so called low dose neuroleptics — in the first place with depot effects, like Fluphenazine, Flupenthixol and Fluspirilene — are more and more used as an alternative to benzodiazepines for example. In Germany the prescription of benzodiazepine tranquilizers decreased in 1987 about 8 % and in the same period the prescription of low dose neuroleptics increased about 10 %. One of the reasons may be that development of dependence under benzodiazepine treatment has become a severe problem. Especially among general practitioners the application of low dose depot-neuroleptics enjoys increasing popularity in the treatment of non-psychotic disorders.

Even in the early sixties experiences were made with Fluphenazine in low dose and in most of the mentioned studies not antipsychotic but good anxiolytic efficacy was observed [1 - 9]. Other investigations showed similar results with Flupenthixol and Fluspirilene and also antidepressive properties has been reported by several of these authors in comparison to reference substances like Amitriptyline, Nortriptyline, Phenelzine and also Diazepam, Bromazepam and Oxazepam (Table 1) [10 - 22]. Most of them described good anxiolytic properties, relaxation and beneficial decrease in mental tension without affecting activity, physical powers and awareness.

In the 70's and 80's interests — first of all in Germany — are focused on Fluspirilene. At first PACH and co-workers, finally LEHMANN as well as LAAKMANN and their groups described Fluspirilene as a potent, specific and safe drug

with anxiolytic and antidepressant qualities [23; 24; 25]. Fluspirilene is — like Pimozid and Penfluridol — a Diphenylbutylpiperidin, which releases slowly from the intramuscular injection depot and results in a constant, prolonged but low-grade receptor occupance. Usually Fluspirilene is applied in a 1,5 mg/weekly dosage interval.

T a b l e 1

Low dose neuroleptics in anxiety:  
Review of the literature

Flurphenazine:	Proctor 1960 Larkin 1961 Bodi et al. 1961 Carsley/Olsen 1962 Dunlop 1962 Levitov 1965 Janke 1965 Hakkarainen 1977 Scholling/Clausen 1978
Flupenthixol:	Predescu et al. 1973 Ovhed 1976 Young et al. 1976 Rosenberg et al. 1976, 1981 Wheatley 1983 Jokinen et al. 1984 Pöldinger/Sieberns 1985
Fluspirilene:	Pach et al. 1973, 1976 Waniek/Pach 1974 Deberdt et al 1980 Thilmann 1981, 1983 Hassel 1985 Lehmann 1987

There are different hypotheses about the mechanisms of action. Probably it depends on the interference of serotonergic, noradrenergic, histaminergic and possibly dopaminergic receptor interactions according to the substances' specificity in this dose, which results in anxiolytic and mood-stabilizing effects as well as improvement of drive [26].

We want to turn to the problem of side effects under low dose neuroleptic treatment with a special aspect to the prescription habits of general practitioners.

Results are shown of a multicentre outpatients study by LEHMANN with Fluspirilene, which gives a representative summary of typical side effects under Fluspirilene. Extrapyramidal symptoms are under the most frequent side effects and from a critical point of view it has to be emphasized that in most of the studies — dealing with our topic — the follow up hadn't been longer than 8 weeks. So, specific neuroleptic side effects — especially tardive dyskinesia — occurring in a drug and dose dependent manner are still a subject of criticism (Table 2) [27].

T a b l e 2

Side effects under fluspirilene treatment (1 261 outpatients) by LEHMANN, 1987

	N	%
increase in weight	74	5.87
fatigue	48	3.81
extrapyramidal symp.	42	3.33
dryness of mouth	17	1.35
sweating	10	0.79
dizziness	9	0.71
circulatory disorder	7	0.56
stomach trouble	4	0.32
visual disturbance	4	0.32
other	11	0.87

Representative for several papers on this problem I want to quote a publication of CASEY et al., in which he reviewed the literature on tardive dyskinesia in non-schizophrenics and where it's pointed out — and so other authors do as well — that prevalence of tardive dyskinesia is possibly in the same range or even higher in affective disorders and that may be of great importance for the use of neuroleptics in this indication by general practitioners (Table 3) [28].

Already in 1974 KLAUWANS et al. reported about neuroleptic-induced tardive dyskinesia in non-psychotic patients. The clinical features of seven patients who developed dyskinesia after



Table 3

## Prevalence of TD in Nonschizophrenics

Reference	n	TD criterion	Point prevalence (%)				Remarks
			Schizophrenia	Bipolar disorder	Organic mental disorder	Mental retardation	
Faurbye et al. 1964	355	Global judgment (3 rates)	34.7	22.0	15.7	—	Mean age, 61.4 yr
Greenblatt et al. 1968	270	Global judgment	—	—	15.4	—	Other diagnoses, 13.9 %
Simpson et al. 1978	3.319	Global judgment	11.5	—	13.9	10.5	Mean age, 59.0 yr neuroleptic exposure, 12.4 yr
Crane and Paulson 1967	182	Global judgment	8	—	22	15	Schizophrenia, 64.0 yr Organic disorder, 57.0 yr
Brandon et al. 1971	910	Facial dyskinesia	21	23	28	—	In females younger than 50, TD prevalence was higher in organic than in schizophrenic patients
Yassa et al. 1984b	328	AIMS (I "mild" item)	24	42	41	—	No significant correlations with age and neuroleptic exposure
Richardson et al. 1985	211	AIMS, RD-TD	—	—	—	48.8	Age correlated with TD

Note AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale (Guy 1976); RD-TD = research diagnosis criteria for TD (Schooler and Kane 1982).

Table 4

Neuroleptic-induced tardive dyskinesia in non-psychotic patients (Klawans et al., 1974)

Description of Patients				
Patient/Age, yr/Sex	Neuroleptic Drug	Duration of Ther- apy, yr	Indication	Manifestation
1/43/F	Chlorpromazine	6	Anxiety neurosis	Lingual-facial-buccal dyskinesias, limb chorea
2/68/F	Trifluoperazine	4	Anxiety neurosis	Lingual-facial-buccal dyskinesias, finger move- ments, gutteral cough
3/69/F	Trifluoperazine	4	Anxiety neurosis	Lingual-facial-buccal dyskinesias, finger move- ments
4/52/M	Chlorpromazine	6	Anxiety neurosis	Lingual-facial-buccal dyskinesias, foot tapping, respiratory dyskinesias
5/46/M	Prochlorperazine	3	Chronic gastritis	Lingual-facial-buccal dyskinesias
6/51/F	Thioridazine	6	Anxiety neurosis	Lingual-facial-buccal dyskinesias, limb chorea
7/41/F	Prochlorperazine	4	Chronic gastritis	Lingual-facial-buccal dyskinesias, finger move- ments

prolonged therapy with neuroleptic drugs are summarized in the table 4. All were given phenothiazine-derived drugs for periods of three to six years to treat anxiety neurosis associated with given about neuroleptic dose (Table 4) [29].

With a view of the above mentioned problems we carried out a retrospective-like study on the long term compatibility of Fluspirilene with a special aspect of tardive dyskinesia.

The study was organized by our outpatients' treatment research group and performed in private practices. Study design was as followed: In the first group (Fluspirilene group) we examined non-psychotic outpatients who had in the last 3 years at least 26 injections with 1.5 mg Fluspirilene. They had never received other neuroleptics. In the second group (benzodiazepine group) we saw outpatients who had been treated under the same indications in intervals or continuously with benzodiazepine drugs. These patients had also never had neuroleptics. Inclusion criteria — as reported by the general practitioners — are presented in figure 1 and the rating scales that were

#### Figure 1

##### Long term compatibility of fluspirilene: inclusion criteria

age : pat. > 18 y

sex : m / f

diagnosis: non psychotic disorders

neurotic anxiety

adjustment disorder

organ neurosis

psychosomatic disturbance

(diagnostic data from general practitioners)

used in the figure 2. Also psychopathometric evaluation — at the moment of the examination — had been done by using FPI, CGI, STAI, HAMA and SDS. Patients' data are shown in the table 5. There were no significant differences for age and sex. As for the duration of illness we've seen a difference between both groups; illness course in benzodiazepine treated patients was significantly longer. The duration of treatment in the benzodiazepine group was in the mean 67,38 month in cases where the patients had been treated conti-

nously and 35.91 month for interval treatment.

Figure 2

Long term compatibility of fluspirilene:  
rating scales

Abnormal Involuntary Movement Scale ( AIMS ),  
NIMH

Extrapyramidal Symptom Scale ( EPS ),  
Simpson et al.

Webster Rating Scale ( WEB ),  
Webster et al.

Akathisia Scale ( AKA ),  
Tegeler et al.

The UKU Side Effect Rating Scale ( UKU ),  
Lingjaerde et al.

Table 5

Long term compatibility of fluspirilene:  
patients' data

FLUSPIRILENE	BENZODIAZEPINE
N = 70	N = 56
M / F 15/55	M / F 12/44
(21.4/78.6 %)	(21.5/78 %)
age: 18 - 87	age: 22 - 87
med = 51.63	med = 54.82
s = 18.98	s = 18.61
age/M: 22 - 70	age/M: 22 - 79
med = 41.60	med = 55.75
s = 15.90	s = 17.85
age/F: 18 - 87	age/F: 23 - 87
med = 54.36	med = 54.57
s = 18.96	s = 19.00

Alarming high is the mean number of given Fluspirilene injections: It is about 65 in the last 3 years and the total mean number (for the past 5 years) is more than 80 injections. With a look on the different side effect rating scales it is to be seen, that in four of five scales the Fluspirilene group ranges higher, but surprisingly there was no significant difference at all. Only according to the AIMS score we had a trend on differences with a significance level of "p" less than 0.1 (Table 6). Also in the UKU, which is described as a specific rating scale for drug relating side effects, no significant differences were found (Table 7).

T a b l e 6

Rating scales:  
total scores

scales	FLU		BENZ	
AIMS (0-42)	1.25	SD 2.71	0.76	SD 1.73
EPS (0-27)	0.97	SD 2.27	0.57	SD 1.99
AKA (0-66)	6.24	SD 4.25	6.53	SD 4.90
WEB (0-30)	0.80	SD 2.13	0.61	SD 1.85
UKU (0-144)	10.82	SD 8.58	10.52	SD 9.00

T a b l e 7

## UKU: mean total scores for subscales

items	FLU		BENZ	
psychic side effects	6.51	SD 3.47	6.27	SD 3.52
neurological side effects	0.65	SD 1.12	0.50	SD 1.19
autonomic side effects	2.14	SD 1.80	2.57	SD 2.40
other side effect	1.52	SD 2.19	1.18	SD 1.89

On the one hand we have seen indeed no remarkable differences, but on the other hand it has to call in question whether rating scales are exact and useful enough for correct evaluation of this problem. Investigations with focus on side effects and compatibility should include objective clinical examination findings too. Therefore individual case analysis had been done in several patients with a higher score in different items of the rating scales.

So we had a 49 year old woman with clinical signs of moderate tardive dyskinesia, especially perioral and respiratory dyskinesias. The patient suffers from neurotic depression — as assessed by her practitioner — for about 15 years. She had been administered to the incredible number of injection of 156 in the past 3 years and 302 injections during the last 5 years. Further investigation had been done (like CCT and ultrasound Doppler technique) with no pathological

findings. First of all no organic syndrom was seen. Also the differences in the rating scales are remarkable, some of them **not** reflecting the problem (Table 8).

T a b l e 8

Long term compatibility  
individual analysis

49 y. female

"neurotic depression"

duration of illness: 15 y.

numbers of injections (fluspirilene 1.5 mg/w.)  
in the past 3 y. : 156

total numbers of injections (past 5 y.): 302

AIMS : 19  
EPS : 0  
UKU : 15  
WEB : 0  
AKA : 12

Among our patients we had 7 persons (10 %) who received more than 120 injections of Fluspirilene in the last 3 years. Although only 1 of these patients developed tardive dyskinesia, we think the main problem has become clear: treatment recommendations are often disregarded; certainly also in consideration of the course of the illness. But according to the assumption — and there are some data and evidence for that — life time exposure to neuroleptics irrespective of dose may play an important role in the development of tardive dyskinesia, problems will come up to clinicians in these circumstances if not an extensive clearing up will be done with the aim to reach a responsible dealing on the part of those physicians, who put patients on low dose neuroleptics. At this time it is not possible to say, that "neuroleptanxiolysis" is a safe alternative to benzodiazepine for example in anxiety syndroms. But on the other hand the review of the corresponding literature and our first results show that the compatibility — provided that correct application is performed — of Fluspirilene and probably other low dose neuroleptics in the mentioned range of indications is better than it has to be expected.

Benefit for low dose neuroleptics is found in  
— less problems according to dependence,

- improved compliance in "problem patients" and
- less side effects in "short term" use.

Therefore the range of indications — after a careful diagnostic regimen — is:

- non specific anxiety syndroms
- adjustment disorders and neurasthenic syndroms especially with feelings of somatic impairment
- psychosomatic disorders in the "wider sense".

To limitate the risks of this treatment, psychotic disorders — especially organic psychosis —, neurosis and psychosomatic disorders "in the narrower sense" and also chronic courses should be excluded from this treatment. A limitation of age (max. 55 years) and of treatment (max. 12 weeks) should be done also. Within the first occurrence of early dyskinesia, treatment should be discontinued at once. The conclusion has to be — this time —: "The best procedure in a clinical situation is to justify neuroleptic use for each individual case. In particular, chronic neuroleptic use in non-psychotic patients needs to be periodically reassessed" [30].

It is hoped that this paper will stimulate further research into the role of neuroleptics in anxiety and depressive conditions. While there may be complications to their long-term use, in the short-term they are relatively free of side effects.

If low-dose neuroleptics have anxiolytic properties, which review of the literature and experiences of our own suggests seem probable, then understanding their mode of action may reveal mechanisms of value for the development of future anxiolytic drugs and perhaps increase the clinical spectrum of anxiety disorders for which effective drug therapies are available.

## References

1. Proctor R.C. Results with fluphenazine in anxiety and tension // Dis. Nerv. Syst. — 1960. — Vol. 21. — P. 283 - 285.
2. Larkin R. Fluphenazine in anxiety states // Fluphenazine in anxiety and tension / Ed. W.W. Heseltine. — Liverpool: 1961. — P. 29 - 30.

3. Bodi T., Nodine J.H., Siegler P., Levy H.A., Moyer J.H. Clinical evaluation of fluphenazine in cases of anxiety and other psychoneuroses // Postgrad. Med. — 1981. — Vol. 4. — P. 408 - 414.
4. Carsley S.H., Olson H.A. Use of fluphenazine dihydrochloride for relief of anxiety // Clin. Med. — 1962. — Vol. 69. — P. 717 - 720.
5. Dunlop E. Fluphenazine dihydrochloride an antianxiety agent // J. Neuropsychiatr. — 1962. — Vol. 3. — P. 251 - 253
6. Levitov L. Fluphenazine in the management of patients with anxiety // Curr. Ther. Res. — 1965. — Vol. 7. — P. 490 - 493.
7. Janke W. Untersuchungen zur Frage von Wirkungsunterschieden von Fluphenazin nach erst- und mehrmaliger Applikation // Psychopharmakol. — 1965. — Bd. 7(5). — S. 349 - 365.
8. Hakkarainen H. Fluphenazine for tension headache // Headache. — 1977. — Vol. 17. — P. 216 - 217.
9. Scholling W.E., Claussen H.C. Therapieeffekt Dapotum D Minor bei negativ bedingter Magen-symptomatik // Med. Klin. — 1978. — Bd. 73. — S. 293 - 297.
10. Predescu V., Ciurezu T., Timofte G., Roman J. Symptomatic relief with flupenthixol (Fluanxol) of the anxious-algetic-depressive syndrome complex in neurotic states // Acta Psychiatr. Scand. — 1973. — Vol. 15. — P. 15 - 27.
11. Ovhd J. A double-blind study of flupenthixol (Fluanxol) in general practice // Curr. Med. Res. Opin. — 1976. — Vol. 4. — P. 144 - 150.
12. Young J.P.R., Hughes W.C., Lader M.H. A controlled comparison of flupenthixol and amitriptyline in depressed outpatients // Brit. Med. J. — 1976. — Vol. 1. — P. 1116 - 1118.
13. Rosenberg J.U., Ostensen J., Fonnelop H. Flupenthixol-nortriptyline in the treatment of patients with anxiety-depression-asthenia (the ADA-syndrome) // Tietsskr. norske Lac geforen. — 1976. — Vol. 96. — P. 229 - 233.
14. Wheatley D.P. Antidepressant effect of flupenthixol compared to mianserin // J. Int. Biomet. Inform. Data. — 1983. — Vol. 4. — P. 5 - 12.
15. Jokinen K., Koskinen T., Selonen R. Flupenthixol versus diazepam in the treatment of psychosomatic disorders: a double-blind, multi-



centre trial in general practice // Pharmather. — 1984. — Vol. 3. — P. 573 — 581.

16. Pöldinger W., Sieberns S. Depression-inducing and antidepressive effects of neuroleptics: Experiment with Flupenthixol and Flupenthixol Decanoate // Neuropsychobiol. — 1983. — Vol. 10. — P. 131 — 136.

17. Pach J., Waniek W., Papaspyrou D. Zur Tranquilizer wirkung des Langzeitneuroleptikums Fluspirilen // Pharmakopsychiatr. — 1973 — Bd. 6. — S. 198 — 206.

18. Pach J., Waniek W. Vergleichende Untersuchung zum Tranquilizereffekt von Fluspirilen und Diazepam // Pharmakopsychiatr. — 1976. — Bd. 9. — S. 61 — 66.

19. Deberdt R., Thiosiebeling M., Parlevliet D.J. Treatment of functional complaints with a weekly injection of a low dose of fluspirilene in anxious and asthenic patients: A double-blind placebo controlled evaluation // Curr. Ther. Res. — 1980. — Vol. 28. — P. 857 — 866.

20. Thilmann J. Vergleichende Untersuchungen zum Tranquilizereffekt von Fluspirilen und Bromazepam // Med. Welt. — 1981. — Bd. 32. — S. 1959 — 1961.

21. Hassel P. Experimental comparison of low dose of 1.5 mg Fluspirilene and Bromazepam in outpatients with psychovegetative disturbances // Pharmacopsychiatr. — 1985. — Vol. 18. — P. 297 — 302.

22. Lehmann E. Neuroleptanxiolyse: Neuroleptika in Tranquilizerindikation // Tropon Symposium II Neuroleptika / Hrsg. P. Pichot, H.J. Möller. — Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1987.

23. Waniek W., Pach J. Vegetativ-emotionale Syndrome in der Praxis: Therapieerfahrungen mit einem Langzeitpharmakon // MMW. — 1974. — Bd. 116 (28). — S. 1339 — 1344.

24. Lehmann E. Therapy with fluspirilene in neuroleptanxiolysis: Presentation on the symposium 30 years Janssen Research in Psychiatry. — Antwerp, October 7, 1988.

25. Laakmann G. Therapie mit Fluspirilen bietet Vorteile bei Ängstlich-Depressiven // Niedrigdosierte Neuroleptika, Leistungsspektrum und Sicherheitsprofil. MMV. München: Medizin Verlag, 1987. — S. 56 — 60.

26. Niemeggers C. Pharmakologie und Biochemie niedrigdosierter Neuroleptika // S. 25, 12 — 23.

27. Lehmann E. Neuroleptanxiolyse: Neuroleptika in Tranquilizerindikation. S. 22, 111 - 118.

28. Casey D.E., Gardos G. Tardive dyskinesia and neuroleptics: From dogma to reason. The Monograph Series of the American Psychiatric Press, Inc. — 1986. — P. 55 - 74.

29. Klawans H.L., Bergen D., Bruyn G.W., Paulson G.W. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia in nonpsychotic patients // Arch. Neurol. — 1974. — Vol. 30. — P. 338 - 339.

30. Gardos G., Cole J.O. Neuroleptics and tardive dyskinesia in nonschizophrenic patients // Tardive dyskinesia and neuroleptics: From Dogma to Reason / Eds. D.E. Cassey, G. Gardos. — The Monograph Series of the American Psychiatric Press, Inc. — 1986.

## AMMONIUM CHLORIDE AND LOW-DOSE NEUROLEPTICS IN THE TREATMENT OF NEUROTIC STATES

L. Mehilane

Department of psychiatry, Tartu University

No doubt that psychotherapy is one of the major methods in the treatment of psychogenic disorders. The realization of the main principles in the treatment of neuroses (ethiological, pathogenetical, individual consistent, dynamical, complex) is accomplished by psychosocial methods and organizatory measures /2/. The principle of symptomatic treatment also presumes the application of biological methods, including psychotropic drugs /3/. But the problems of the differentiated indications of psychotropic drugs in the treatment of psychogenic disorders have been only partially solved up to now.

Till now tranquillizers have mainly been administered in the treatment of these disorders. It has become apparent that tranquillizers have an effect on only few symptoms of neuroses /3/. Administered for a longer period they conduce to the psychogenic disorder turning into chronic, the development of masked depression, the formation of psychosocial dependence on these drugs /5/. In many cases tranquillizers serve only for materialized psychotherapy.

We've succeeded in demonstrating the pathogenetic effect of small doses of antidepressants and neuroleptics in the treatment of neuroses using both animal experiments and clinical studies /1; 2/. In this paper we'll present the efficiency of ammonium chloride therapy (10 - 15 courses), tioridazine (25 - 75 mg pro die), chlorprotixene (15 - 45 mg) and diazepam (15 - 20 mg) in the complex treatment of neuroses.

63 out of 165 patients had the diagnosis of depressive neurosis (300.4), 51 of them had neurasthenia (300.5) and 51 hypochondriac neurosis (300.7).

The treatment with ammonium chloride lays in its iv. injections of 10 % solution (2 - 3,5 ml). It was followed by a subjective feeling of warmth all over the body with superficial loss of consciousness during 10 - 12 sec. On awaking the patients were in high spirits, they felt alert, sometimes they even were slightly euphoric, they were easily susceptible to psychotherapy.

T a b l e 1

The efficiency of tioridazine, chlorprotixene and ammonium chloride in the treatment of neuroses

Forms of neuroses	Diaze- pam	Tiori- dazine	Chlorpro- tixene	Ammonium chloride
Depressive neurosis				
before treatment	70	82	64	68
after treatment	39	13	20	20
therapeutic shift	31	69	44	48
t-values of the therapeutic shifts	2,4	11,3	6,9	7,1
Neurasthenia				
before treatment	65	77	64	70
after treatment	37	27	23	25
therapeutic shift	28	50	41	45
t-values of the therapeutic shifts	2,6	5,4	5,4	6,8
Hypochondriac neurosis				
before treatment	85	85	87	84
after treatment	47	22	34	45
therapeutic shift	38	63	53	39
t-values of the therapeutic shifts	2,5	9,6	8,7	4,1

The results of all the methods of treatment have been estimated by the following clinical scales (Zung's, Hamilton's, BPRS, Tartu General Scale and Tartu Scale of Neuroses). The data of cortical nervous function have been evaluated by the Tartu Test complex. Table 1 includes the summary condition of various forms of neuroses having been estimated, according to the Tartu Scale of Neuroses, both before treatment and after treatment, a therapeutic shift and statistical probability by t-tests.

As we can see from the summary no significant shifts were observed in the mechanisms of excitatory and internal inhibitory processes under the influence of diazepam. A tendency of the increase in the reactions to the immediate signals of motor reflexes can only be observed.

The exactness of the formation of new associations and the exactness of motor reflexes, the capacity for the mobilization of old verbal associations improved essentially under the influence of tioridazine. Under the influence of chlorprotixene the volume and the exactness of new verbal associations improved, as well as the capacity for the reproduction and formation of new associations.

Under the influence of the treatment with ammonium chloride the stability of excitatory processes improved in both signal systems, as well as the intensity of excitatory processes and the co-operation between signal systems, the mechanisms of internal inhibitory processes strengthened.

The efficiency of chlorprotixene and tioridazine was clinically greater in chronic forms, as well as in case of clearly formed neurotic syndrome, phobias, prevailing thoughts of fear and neurotic depression.

Under the influence of diazepam a rapid tranquillizing effect was achieved and it was recommendable to administer it as a symptomatic remedy for courses lasting for a few days.

During a long-time course, lasting for many weeks, the above-mentioned undesirable medical and social problems were revealed in connections with the use of diazepam.

Treating with ammonium chloride the convalescence was observed in 88 % of patients. In patients with clearly formed anxious-hypochondriac and anxious-depressive conditions (all together 7 % of cases), anxiety increased and their condition became worse.

After the clinical ammonium chloride convulsion therapy a substantial improvement of mood was observed, asthenia and headaches disappeared. Sleep, ability to work and general psychophysical tone grew better.

For a summary it must be emphasized that ammonium chloride therapy is an effective remedy in treatment of neuroses, practically without complications and by-effects. This method in combination with adequate psychotherapy is effective even in case of chronic psychogenic disorders.

The best results are achieved in such neurotics, whose vegetative disorders are of sympatheticotonic character.

### References

1. Mehilane L. The effect of trazodone on the emotional behavior of animals // Depression and role of trazodone in antidepressant therapy. - Rome, 1978. - P. 135 - 140.

2. Mehilane L. Общемедицинские проблемы неврозов // Acta et Comment. Univ. Tartuensis. - 1987. - Vol. 794. P. 82 -94.

3. Mehilane L. Psühhofarmakoteraapia // Kliiniline farmakoloogia. - Tallinn, 1988. - Lk. 355 - 404.

4. Mehilane L. Psühhofarmakoteraapia. -Tartu, 1988. - 92 lk.

5. Saarma J., Saarma M., Mehilane L. The experience of psychopharmacotherapy of patients with neurotic depression // Proceedings of the forth Soviet-Finnish symposium on the problem of depression. - Moscow, 1983. - P. 190 - 197.

## **DIAZEPAM AND LATERALIZED RECEIVING OF INFORMATION**

**M. Černý, H. Černá, M. Pošmurová, J. Pavlát**  
Psychiatric Research Unit and Department of Psychiatry,  
Medical School of Charles University

Both hemispheres are supposed to cooperate in the control of emotions. But on the basis of some clinical and experimental findings has been established the idea of special and in some respects leading role of the right hemisphere in organizing emotional processes, particularly when the manifestations of depression and anxiety are formed. Therefore it may be expected that diazepam as anxiety relieving drug will affect the activity of the right hemisphere more than that of the left hemisphere.

Some experiments have been already realized analysing a possible lateralized effect of diazepam. Thus e.g. Hynek et al. /1/ studied the effect of the combination of methylphenidate and diazepam in a single dose on the EEG activity in the right and left hemispheres. The drugs diminished the interhemispheric difference in EEG activity. Kostandov /2, 3/ examined the influence of intramuscular injections of diazepam on cortical potentials P<sub>300</sub> evoked by neutral and emotional words and in the processes of elaboration and reproduction of conditioned cortical reactions. Under the action of diazepam the interhemispheric difference in the latency of cortical response disappeared due to latency increase in the right hemisphere.

The aim of our study was to contribute to the verification of above mentioned hypothesis about a possible lateralized effect of diazepam first



of all by means of the method of dichotic presentation of verbal stimuli. The work should be regarded as a preliminary study.

## METHOD

### Subjects

Subjects for this experiment were 10 females aged 20 to 22 years who were selected from medical students. The criteria for selection were: a) dextrality, b) normal hearing, c) good health.

## PROCEDURE

The experiment was carried out in two identical sessions and were realized with a one-week interval. The difference between the first and second sessions consisted only in the fact that the first session was initiated 2 minutes after i.v. application of 4 ccm of physiological solution and the second session after i.v. application of 20 mg of diazepam. Both solutions were applied in a blind way. The experimental subjects received an introductory information that we will verify with them the efficacy of two drugs which may evoke either no subjectively felt changes, or possibly manifestations of psychic and motoric inhibition.

The experimental session consisted of three trials: a) Verbal Dichotic Listening Test; b) Tactile Memory Test; c) Manschreck Neuropsychological Battery.

The dichotic listening test consisted of eight sets of two- or three-syllable words. Each set was made up of eight pairs of words; the members of each pair were matched for acoustic length. Produced by a female speaker, the words were recorded on two channels of audio tape. Word pairs were successively presented with stereo headphones in such a way that the Ss received two different words simultaneously, one at each ear. The interval between successive pairs was 1 s.

The Ss were asked to attend to a specific ear (to the left ear in the first, fourth, fifth and eight sets and to the right ear in the second, third, sixth and seventh sets) and after each set after being asked promptly to report aloud only words heard in that ear.

After the subject had carried out this task, he was told that a set of words could be read to him and among them there will be also words transferred by both headphones. The subject should report after each word if he has heard it regardless of the fact in which headphone it appeared. Twice eight control words were added to each set.

In the Tactile Memory Test touches applied simultaneously to fingers of both hands are to be remembered. One task consists of three pairs of touches. The Ss lifts the touched fingers separately on each hand.

There are two possible strategies of remembering fingers which were touched: 1) nonverbal, purely tactile, supposedly connected with non-dominant hemisphere functions, and 2) verbal, with symbolic denotation of fingers, supposedly connected with dominant hemisphere functions.

Manschreck Neuropsychological Battery /4/ is directed at verification of the functions of the frontal and parietal cortex and the function of the cerebellum. The examination of the frontal cortical functions is carried out by four tests of volitional motoric behavior, and the examination of the motoric functions related to the cerebellum by two tests assessing the dexterity and coordination of spontaneous behavior (forefinger-nose-forefinger, gait and stand). The parietal cortical functions are studied by means of two sensoric tests (graphesthesia, stereognosis).

Most tests enable the discovery of the lateralization of eventual dysfunctions (they are performed separately by the left hand and the right hand). The performance is assessed on a four-point scale.

## RESULTS

Figures 1 and 2 illustrate the effect of diazepam on word dichotic listening (Figure 1 the effect on word recall, Figure 2 on word recognition).

Paired t-test showed significant right ear advantage (REA) for words in word recall. The difference between the right ear and left ear after taking diazepam was greater ( $p = .005$ ) than in placebo administration ( $p = .02$ ). This significantly greater difference was caused by lower recall performance of the left ear.

The REA in word recognition (Figure 2) after the administration of the placebo was non significant, but after taking diazepam it was statistically significant ( $p = .01$ ) as a result of much greater worsening of word recognition of the left ear ( $p = .005$ ) in comparison to the performance worsening of the right ear ( $p = .02$ ).

In the tactile memory test no difference between the performance in both sessions was found in the experimental sample as a whole. However, when the sample was divided into four subgroups according to the employed strategy and the hand with the experimental subjects started to respond, a worsening of performance after taking diazepam was revealed in the subjects using the verbal strategy and starting with a dominant hand, and in the subjects using the nonverbal strategy and starting with a nondominant hand. The results in the other two subgroups were ambiguous. But in view of a low number of subjects in the sample it is not possible to judge the obtained data with the objectivity. The identical situation was showed in the neuropsychological examination.

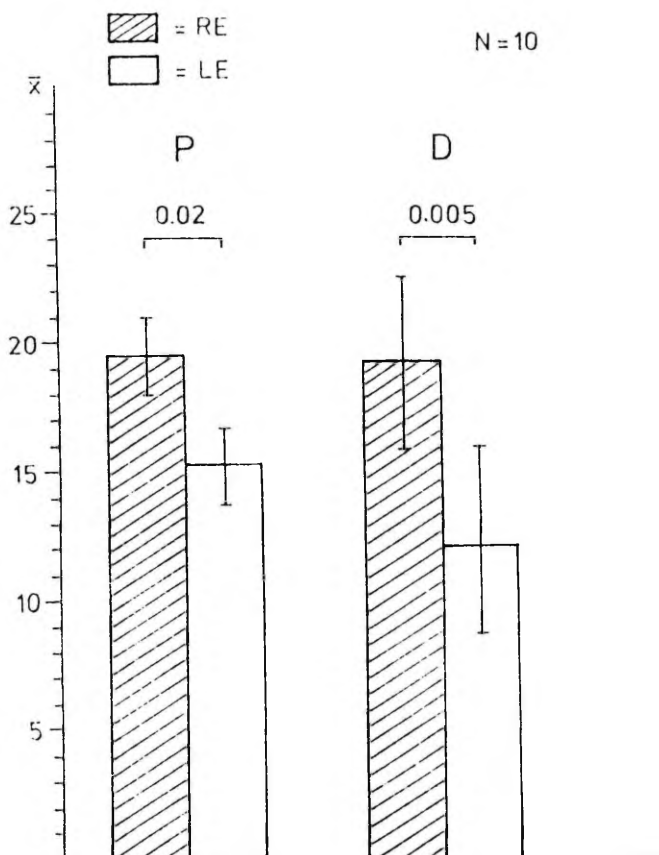


Figure 1.  
 The effect of placebo and diazepam on word dichotic listening: mean scores of word recall. RE columns - right ear memory performance; LE - columns - left ear memory performance; P - placebo; D - diazepam; number over the columns - statistically significant differences

N=10

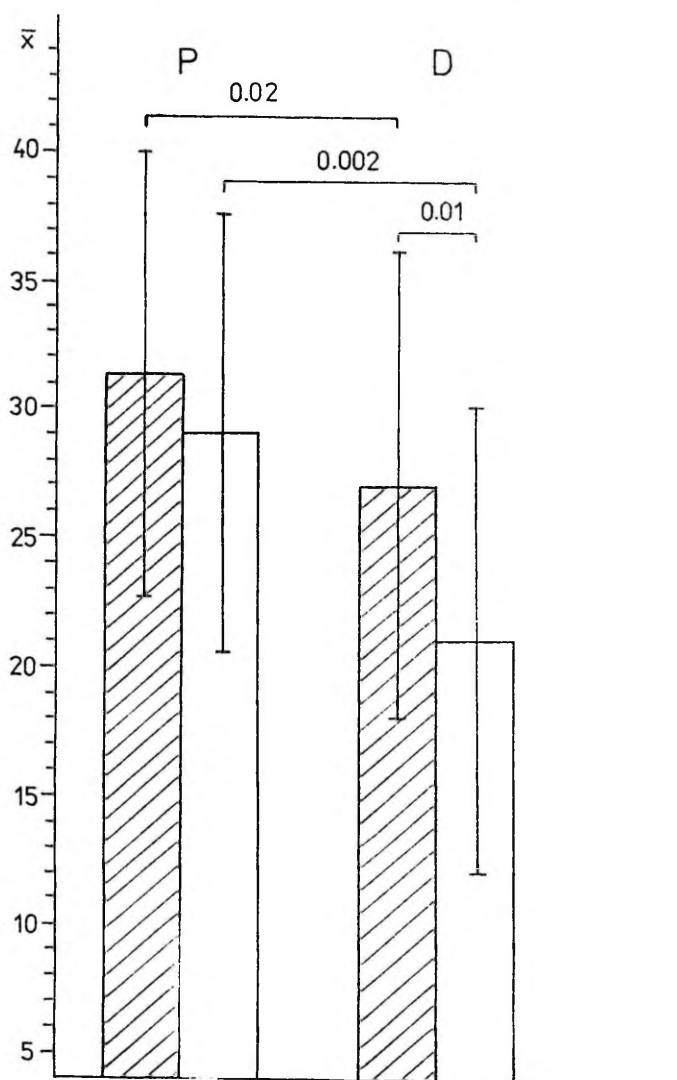


Figure 2.  
The effect of placebo and diazepam on word dichotic listening: mean scores of word recognition. The description see Figure 1.

## Discussion

The data of this preliminary study confirm the findings of many previous experiments with dichotic listening, which have shown, that most dextrals perceive verbal stimuli presented to the right ear more accurately than verbal stimuli presented to the left ear. That means that the left hemisphere is superior for the perception of the verbal information.

Our findings have proved that diazepam considerably increased REA for word recall and word recognition resulting from diminishing performance of the left ear. Albeit diazepam caused significant decrease in word recognition in comparison with the performance after the administration of the placebo also in words intended for the right ear, in words intended for the left ear this decrease appeared on a much lower statistical level.

The results which we have obtained when applying the method of the dichotic presentation of verbal stimuli support the idea, according to which we expected a greater inhibition effect of diazepam on the right hemisphere than on the left hemisphere. We believed that the right hemisphere is more functionally connected with brain structures which integrate nerve mechanisms of emotions. Similarly as Kostandov /2/ we assume that it would be possible to interpret the effect of diazepam on the right hemisphere as a secondary of the decreased tonic influence of the limbic system, whose activity is moderated by diazepam.

## References

1. Hynek K. et al. Interhemispherical difference in the drug effect on the EEG // *Activ. Nerv. Sup.* - 1976. - Vol. 4. - P. 291 - 292.
2. Kostandov E. A. Influence of Seduxen /diazepam/ on cortical potentials P<sub>300</sub> evoked by neutral and emotional words // *Ž. vyš. nerv. dejat.* - 1983. - Vol. 3. - P. 449 - 455.
3. Kostandov E. A. Influence of diazepam on lelaboration and reproduction of conditioned cortical reactions in humans // *Ž. vyš. nerv. dejat.* - 1985. Vol. 1. P. 52 - 59.
4. Manschreck T. C., Donna Ames: Neurologic features and psychopathology in schizophrenic disorders // *Biol. Psych.* - 1984. - Vol. 19. - P. 5.

# **D<sub>1</sub>-RECEPTORS IN RETINA: IN VIVO OBSERVATION BY MEANS OF ELECTRORETINOGRAPHY**

**V. Filip, M. Filipova(\*), I. David**  
Psychiatric Research Institute  
(\* ) Department of Neurology, Faculty  
Hospital Bulovka

## **Introduction**

Dopamine is major neurotransmitter in retina. Dopaminergic neurons, together with the GABA-ergic ones, form a network of neuronal feed-back circuits in the bipolar cell layer of retina, which modulates signal passage from photoreceptor cells to higher structures of CNS /7, 8/. Prevailing part of the dopaminergic receptors in retina are of D<sub>1</sub> type, i.e. coupled with adenylate cyclase.

The action potential of retina can be recorded as electroretinogram (ERG). Since the main component of ERG, the B-wave, is generated in the bipolar cell layer of retina /1/, it is not surprising that it has been found sensitive to the effects of neuroleptics /3, 4/ and L-DOPA /5, 10/.

In extension of this work, we studied the ERG response to haloperidol withdrawal in schizophrenics and the effect of terguride (transdihydrolisuride) in parkinsonism.

## **Haloperidol withdrawal study**

Sixteen psychiatric inpatients (8 men, 8 women) ranging in age from 20 to 44 years with clinical diagnosis of schizophrenia were included into the study. They had a minimum score of 6



points on the 12-point diagnostic scale of schizophrenia by Carpenter /2/ and a duration of illness of at least 6 months.

Haloperidol was administered per os t.i.d. with minimum daily dose of 8 mg according to a flexible dosage schedule. After 21 days, the active drug was substituted with identically looking placebo, and the placebo period then continued for one week.

Blood samples for serum prolactin (PRL) estimation were withdrawn on the day 21 and 28 after all-night bed rest. ERG was recorded on the day 21 and day 28 at 11 a.m. The last dose of haloperidol was administered in the evening of the preceding day. ERG was recorded after 5 min of dark adaptation. The response to one stimulus energy (at the ascending part of the I-R curve) was evaluated under blind conditions. There was a significant increase of the B-wave amplitude during the placebo period ( $p = 0.001$ ). Serum PRL decreased significantly during the same time ( $p = 0.019$ ) (Figure 1).

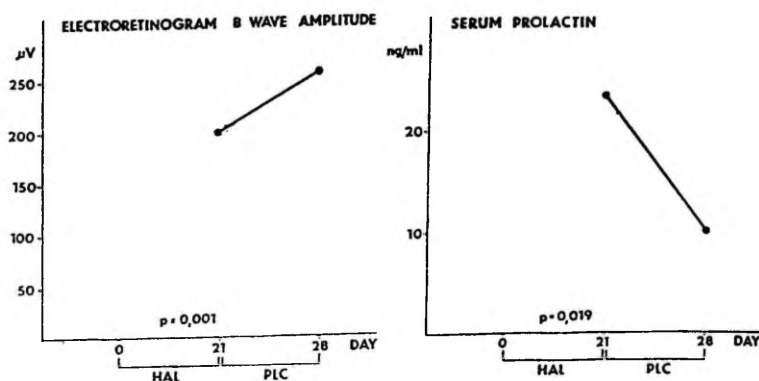


Figure 1.

Effect of haloperidol withdrawal on ERG and serum prolactin level. One week of placebo administration following three weeks of pretreatment with haloperidol lead to a significant ( $p=.001$ ) increase of the B-wave amplitude and significant ( $p=.019$ ) decrease of serum prolactin.

## Terguride study

Terguride is an ergoline derivative originally synthesized in the Research Institute of Pharmacy and Biochemistry (VUFB) Prague /12/. It possesses dualistic (mixed agonistic/antagonistic) activity upon dopaminergic receptor. This led to a paradoxical suggestion, that terguride may be useful for treatment of both schizophrenia and parkinsonism /6/.

Ten neurologic inpatients suffering from parkinsonism of atherosclerotic aetiology (437.0 according to ICD-9) and having minimum score of 12 points on the rating scale of Simpson and Angus /9/ were included into the trial. Terguride was administered with meals according to an ascending dosage schedule starting with a daily dose of 0.5 mg with a stepwise increment till the symptoms ameliorated or adverse effects causing discomfort emerged. Scotopic ERG (5 min dark adaptation) was recorded at pretreatment and then once weekly. The recording sessions took place in the afternoon, 3 hours after the last ingestion of terguride. Three series of stimuli with increasing stimulus level (light energy) were used. The plateau of terguride dosage was reached during the 2-nd week at an average daily dose of 3.1 mg. In all but one patient the daily dosage at the end of the week 2 was 0.5 mg higher than at the end of the week 1.

Due to blinking artefacts, recordings of 3 subjects were dropped out from the analysis. Analysis of the remaining 7 ERG's (Figure 2) showed a significant ( $p < .05$ ) decrease of the ERG B-wave amplitude at all three stimulus levels at the end of the week 1, with a return to pretreatment values at the end of the week 2. The recordings of the weeks 3 and 4 showed higher B-wave amplitude in comparison to pretreatment, but the differences were not statistically significant.

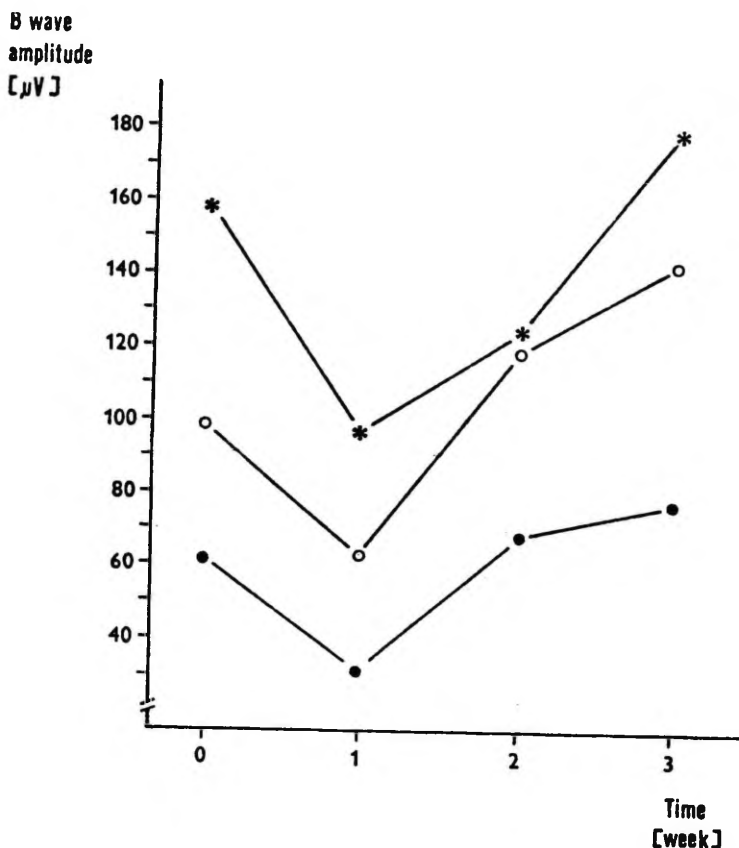


Figure 2.  
Time course of ERG B-wave amplitude during treatment with terguride. Each curve represents one stimulation (light energy) level. At the two highest stimulation levels / \* and o /, the B-wave amplitude at the end of week 2 is significantly ( $p < .01$ ) lower than at pretreatment.

### Discussion

Both interventions affecting dopaminergic receptor induced changes of the B-wave amplitude of ERG. In the haloperidol study, the increase of

sensitivity of the dopaminergic receptor after haloperidol withdrawal was verified by decrease of serum prolactin level. Our data do not allow to decide whether we may talk about dopaminergic supersensitivity.

In the terguride study, the biphasic effect on ERG can be explained either by the receptor sensitivity adaptation during the therapy, or by dose dependent dualistic effect (the dosage of terguride in the week 1 was lower than in the next 2 weeks of treatment).

Preclinical studies with terguride in laboratory animals showed, that the pharmacodynamic effect of this compound in various parts of the brain may be dissociated. Marked inhibitory effect of terguride on prolactin release and inhibition of cataleptic effects of neuroleptics indicate stimulation of dopaminergic processes in tuberoinfundibular and nigrostriatal pathways respectively; decrease of spontaneous locomotor activity, impairment of motor coordination and inhibition of apomorphine - induced stereotypes indicate inhibition of dopaminergic processes in mesolimbic and mesocortical pathways /6, 11/. The data on the effect of terguride on retinal D1 receptor are, however, not available. We can speculate that the biphasic effect of terguride on the ERG confirms the dualistic character of this compound.

### Summary

1. The B-wave amplitude of ERG increased significantly during one week of placebo administration following a 3-week pretreatment with haloperidol in schizophrenics.

2. The B-wave amplitude of ERG showed a biphasic response to administration of terguride in parkinsonics, with a significant decrease after one week of treatment and a subsequent return to (above?) pretreatment level.

3. These results confirm previous findings that pharmacological manipulation of retinal D1 receptors may be reflected in the electroretinogram.

### References

1. Dick E., Miller R.F. Light-evoked potassium activity in mudpuppy retina: Its relationship to the B-wave of the electroretinogram // Brain Res. 1978. - Vol. 154. - P. 388 - 389.

2. Carpenter W.T. Current diagnostic concepts of schizophrenia // Amer. J. Psychiatr. - 1976. - Vol. 133. - P. 172 - 177.

3. Filip V., Balik J. Possible indication of dopaminergic blockade in man by electroretinography // Int. Pharmacopsychiatr. -1977. - Vol. 13. - P. 151 - 156.

4. Fornaro P., Placidi G.F., Rossi A., Sebusiani S., Perossini M. Studio elettroretinografico in volontari sani trattati con perfenazina // Rivista di Neuropsichiatria. -1981. - Vol. 27. - P. 205 - 211.

5. Fornaro P., Castrogiovanni P., Perossini M., Placidi C.F., Cavalacci G. Electroretinography as a tool of investigation in human pharmacology: Electroretinographic changes induced by a combination of carbi-dopa and levo-dopa // Acta Neurol. - 1980. - Vol. 2(XXXV). - P. 293 - 299.

6. Krejci I., Schuh J., Hankeova A., Dlabac A. Lisuride and its 9,10-dihydrogenated analog: differences in action on central dopamine functions // Aktiv Nerv. Sup 26: 1984. - P. 272 -273.

7. Morgan W.W., Kamp Cylia. A GABA-ergic influence on the light-induced increase and dopamine turnover in the dark-adapted rat retina in vivo // J. Neurochem. - 1980. - Vol. 34. - P. 1082 - 1986.

8. Nichols C.W., Jacobowitz D., Hottenstein M. The influence of light and dark on the catecholamine content of the retina and choroid // Invest. Ophthalmol. - 1967. - Vol. 6. - P. 642.

9. Simpson G.M., Angus J.W.S. A Rating Scale for Extrapyrarnidal Side Effects // Acta Psychiatr. Scand. - 1970. - Suppl. 212. - P. 11 - 19.

10. Terziivanov D., Filipova M., Janku I., Bantik J., Filip V., Stika L. Changes in electroretinogram and serum potassium during L-DOPA treatment in parkinsonism // Arch. Psychiatr. Nervenkr. - 1982. - Vol. 232. - P. 507 - 513.

11. Wachtel H., Dorow R. Dual action on central dopamine function of transdihydrolisuride, a 9,10-dihydrogenated analogue of the ergot dopamine agonist lisuride // Life Sci. - 1983. - Vol. 32. - P. 421 - 432.

12. Zikan V., Semonsky M., Rezabek K., Auskova M., Seda M. Ergot alkaloids XL: Some N-(D-6-Methyl-8-Isoergolin-II-yl)-N'-Substituted ureas // Collection Czechoslov Chem Commun. - 1972. - Vol. 37. - P. 2600 - 2605.

## INFLUENCE OF PROPER-MYL UPON PSYCHOPATHOLOGICAL SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS

O. Toomla, L. Toomaspoeg, A. Lehtmetts, K. Toomla

Department of Psychopharmacology,  
Tartu University

Problems of therapy and social adaptation of schizophrenic patients are among topical questions in modern psychiatry. Therapy of this illness remains on the symptomatic level until the secrets of the etiopathogenesis of this illness remain unsolved.

Psychopharmacotherapy has a leading role in the treatment of schizophrenic patients. Despite its great efficiency in psychotic symptomatology it has only a modest influence on the nuclear symptoms of schizophrenia (such as inappropriate affect, loss of drive, blunted affect, formal disturbance of thinking).

Disturbance of immunological homeostasis [1; 2; 3] in schizophrenic patients refers to the possibility of using immunotropic drugs as well as immunotropic drugs besides traditional methods (neuroleptic drugs, ECT).

The aim of this work was to explain a few possibilities of using immunotropic drugs in the treatment of schizophrenia.

### Materials and methods

We studied the effect of Proper-Myl on schizophrenic patients, treated simultaneously with neuroleptic drugs. Proper-Myl (Laboratory "Myl", Milano) is a complex of *Cryptococcus albidus*, *Sacch. cerevisiae* var. *ellipsoideus*, and *Candida tropicalis*. Proper-Myl has immunostimulatory properties. The effect of Proper-Myl on psychopathological symptoms was studied in 31 freshly hospitalized schizophrenic patients. Control group was formed of 31 freshly hospitalized schizophrenic patients.

Duration of illness in the research group was 15.1 years, in the control group 15.5 years, ages of patients were 41.3 and 39.7 years respectively.

In the research group there were 24 patients with paranoid, 6 patients with catatonic and 1 patient with hebephrenic form. In the control group there were 22 patients with paranoid, 5 patients with catatonic, 2 patients with simplex and 2 patients with hebephrenic form.

Psychical state of patients was estimated on AMP scale when hospitalized and before leaving hospital.

Proper-Myl was administered against the background of traditional treatment during 30 days, starting from the beginning of treatment in dosage 5 ml i/m daily. Patients of the control group received only traditional treatment. Investigation was carried out by blind method.

## Results

Results of the clinical research are given in table 1. In both groups significant reduction of psychopathological symptomatic took place. But before leaving the hospital the psychical state of patients in the research group was significantly better than that of patients in the control group.

Disorientation, attention disturbance, formal and essential disturbances of thinking, mood-emotional disturbances, psychomotoric disturbances and disturbances of impetus and social behavior were more intensively reduced.

Special attention was paid to the main negative symptoms, which occur in a schizophrenic patient and to their critical evaluation.

Table 1 shows that inappropriate affect, loss of drive, autism and loss of critical evaluation were significantly reduced in patients, who received Proper-Myl, while in patients, receiving only traditional treatment only inappropriate affect was significantly reduced. There is one indication of special value: the patient who received only traditional treatment, developed significant and deepened blunting of affects, whereas patients, receiving Proper-Myl, did not.



Table 1

Influence of Proper-Myl upon psychopathological symptoms of schizophrenic patients

Symptoms	Re-search group	Before treatment	p	After treatment
While AMP scale	C	52.5	$< 0.001$	23.7
	P-M	52.4	$< 0.001$	$p < 0.001$ 16.5
Disorientation	C	2.5	$< 0.05$	1.3
	P-M	2.4	$< 0.001$	0.9
Attention disturbance	C	3.8	$< 0.001$	2.3
	P-M	3.9	$< 0.001$	1.9
Formal disturbances of thinking	C	6.3	$< 0.001$	3.0
	P-M	6.2	$< 0.001$	$p < 0.05$ 1.9
Essential disturbances of thinking	C	7.0	$< 0.001$	1.4
	P-M	7.1	$< 0.001$	$p < 0.05$ 0.4
Disturbances of perception	C	2.3	$< 0.001$	0.2
	P-M	2.4	$< 0.001$	0.1
Mood-emotional disturbances	C	12.8	$< 0.001$	5.4
	P-M	12.7	$< 0.001$	$p < 0.001$ 3.5
Psychosomatic disturbances	C	5.0	$< 0.01$	2.8
	P-M	4.9	$< 0.001$	2.2
Disturbances of impetus and social behavior	C	8.5	$< 0.001$	5.2
	P-M	8.6	$< 0.001$	4.2
Inappropriate affect	C	2.0	$< 0.05$	1.4
	P-M	2.0	$< 0.001$	$p < 0.01$ 0.8
Loss of drive	C	1.7		1.6
	P-M	1.8	$< 0.05$	1.4
Autism	C	1.6		1.3
	P-M	1.6	$< 0.01$	0.9
Loss of critical evaluation	C	2.5		2.1
	P-M	2.3	$< 0.01$	1.7

Blunting of affects	C	1.3		1.7
	P-M	1.3		p < 0.05 1.3

C — control group  
P-M — Proper-Myl group

### Discussion

There are several investigators who have already used immunotropic drugs with the aim to increase the efficiency of treatment of schizophrenia. It has been observed that such drugs as cyclophosphane, azathioprine, tiophosphamide, sodiumnucleinate, prodigiosane, lidaze, tuberculine of Koch, levamisole, proper-myl increase the efficiency of treatment of schizophrenia [5 - 13]. Results of the investigation have showed, that the complex course of treatment with immunotropic and psychotropic drugs increases the sensitivity of organism with regard to the psychotropic drugs, and therefore enable to decrease the doses of those drugs. In clinical observation more intensive reduction of disturbances of thinking and perception, diminishment of tension, and livening up of emotions could also be observed.

According to our results, the immunotropic drug Proper-Myl in combination with neuroleptics deepens the intensity of recovery. While observing different spheres of psychic activity, it could be noticed, that Proper-Myl deepened the effect of neuroleptics in all spheres of psychic activity. Especially considerable decrease of action of neuroleptics is expressed in formal and essential disturbances of thinking as well as in mood-emotional disturbances.

In literature there is lack of information about the influence of immunotropic drugs on the main negative symptoms of schizophrenia (such as inappropriate affect, loss of drive, autism, blunting of affects).

Results of our research showed that neuroleptic drugs decreased significantly only the intensity of inappropriate affects. At the same time and judging by statistics, Poper-Myl in combination with neuroleptics significantly decreased the intensity of inappropriate affects, autism,

loss of drive. Though in the influence of Proper-Myl the intensity of blunting affects didn't change, we must estimate this as a positive phenomenon because during treatment with neuroleptics only the intensity of blunting affects deepened noticeably.

We presume, that the effect of Proper-Myl upon the efficiency of treatment of schizophrenic patients is connected with the action of these drugs upon the immune system. It may be assumed, that immunotropic drugs affect the level of auto-antibodies, which stimulate the dopaminergic receptors and in this way induce schizophrenia [4] or reduce the level of antibodies against neuroleptic drugs [6], increasing the effect of neuroleptic drugs.

### References

1. Goldstein A.L., Rossio J., Kolyskina G.I., Emory L.E., Overall J.E., Thurman G.B., Hatcher J. Immunological components in schizophrenia research / Eds. C. Baxter, T. Melnechuk. - New York: Raven Press, 1980. - P. 249 - 267.
2. D Lisi L.E., Goodman S., Neckers L., Wyatt R.J. An analysis of lymphocyte subpopulation in schizophrenic patients // Biol. Psychiatry. - 1982. - Vol. 17. - P. 1003 - 1009.
3. Kerepcic I., Jurin M. Immunological events in schizophrenic patients during therapy // Per. Biologorum - 1983. - 3. suppl. - P. 293 - 294.
4. Knight J.G. Dopamine-receptor-stimulating autoantibodies: a possible cause of schizophrenia // Lancet. - 1983. - Vol. 8307. - P. 1073 - 1076.
5. Верещагина А.С. Терапия паранойдной шизофрении иммунодепрессантами // Иммунопатология нервных и психических заболеваний. - М., 1983. - С. 168 - 169.
6. Гилядова Л.А. Антитела к аминазину и некоторые особенности их биологического действия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1970. - 16 с.
7. Голодец Р.Г., МаксUTOва Э.Л., Авербах Я.К. О тесте иммуномодуляторов в комплексном лечении психических заболеваний // Иммунология нервных и психических заболеваний. - М., 1983. - С. 175 - 177.

8. Голубков О.З. Терапевтический эффект неспецифической стимуляции мононуклеарной системы фагоцитов больных шизофренией // Иммунопатология нервных и психических заболеваний. - М., 1983. - С.178 - 179.

9. Коган Р.Р., Максимальдо Ю.Б. О принципах терапии иммуноактивными лекарственными препаратами в клинике психических заболеваний // Иммунопатология нервных и психических заболеваний. - М., 1983. - С. 188 - 190.

10. Миколайский М.В., Обухова Е.Б. Влияние вакцины БЦЖ и левамизола на резистентность к психофармакотерапии при шизофрении // Новые методы диагностики, лечения, профилактики основных форм нервных и психических заболеваний. - Харьков, 1982. - С. 238 - 239.

11. Савченко В.П. Обоснование и эффективность комплексной терапии больных непрерывно-прогредиентной шизофренией и затяжными инфекционными психозами с использованием иммунокорректоров: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Харьков, 1984. - 21 с.

12. Стукалова Л.А., Верещагина А.С., Журавлева Н.В., Слюсарева Л.И. Иммуносупрессивная терапия при психических заболеваниях // Седьмой Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. - М., 1981. - Т. 1. - С. 147 - 150.

13. Стукалова Л.А., Журавлева Н.В., Шестаков С.В., Верещагина А.С., Сафонов Г.А. О некоторых актуальных направлениях терапии шизофрении // Иммунопатология нервных и психических заболеваний. - М., 1983. - С. 229 - 231.

## PECULIARITIES OF PSYCHOPHARMACOTHERAPY IN THE ELDERLY

L. Nurmand, M. Otter

Department of Pharmacology, Tartu University

The purpose of this article is to describe some principles of drug treatment and the best psychopharmacotherapeutic practice in aged patients.

The elderly are in many ways a more heterogeneous group than the young. Because of wide differences in the rates of deterioration of organs and enzyme systems with age, it is not possible to establish a guideline to follow for altered drug responses [6]. In the treatment of elderly people, many variations from "standard" recognized therapy are necessary. This is due both to aging itself and to common age related diseases. Without a proper appreciation and knowledge of them, the clinician will place the elderly patient at serious risk of harmful drug effects, or if the patient is not given the therapy he needs, will deny him the many advantages of correctly conducted treatment. The objective should be a safe and efficacious therapy [16]. The elderly patients run a greater risk of developing adverse side effects. Failure to comply with a drug regimen and errors in administration increase with age. The most important cause of poor compliance is that the patient and his family may fail to understand what they are supposed to do [14].

Exceptions to normal patterns of drug kinetics and dynamics occur more frequently in old people than in the general population. Loss of reserve capacity and reduced homeostatic control add to the increased vulnerability of old people to drugs. (Table 1.). As multiple pathology is common in the elderly so difficult decisions must be taken about which condition should be treated first and which should be, perhaps temporarily, left untreated, i.e. an order of priorities must

Table 1

The changes developing in the aging organism and their possible influence on drug effectiveness  
[17]

Changes	Influence on drug effects
The decrease of lean body mass	Increase of the drug concentration and a possibility of drug overdosage
Changes of the motility and secretion of gastro-intestinal tract	Changes of absorption from gastro-intestinal tract, danger of over- or underdosage, possible altering action on the mucosa
Decrease of cardiac function, vascular resistance or permeability, arterial hypovolemia and venous congestion	Changes on drug absorption and distribution. Hypoxia
Decrease of body fluids, especially intracellular fluid volume	Dehydration, hypokalemia. Changes of drug distribution volume, drug over- or underdosage
Hypoalbuminemia	Changes of drug plasma protein binding, increase of the unbound drug fraction
Changes of permeability of blood/tissue (blood/brain) barriers	Changes of the effectiveness and toxicity of drugs acting on central nervous system
Decrease of hepatic function, especially detoxication	Slowing of biotransformation, increase of effectiveness and toxicity of drugs. Possibility of a toxic hepatic damage

Decrease of renal blood flow, filtration, excretion, reabsorption. Decrease of creatinin clearance	Increase of activity and toxicity of drugs eliminated mainly via renal excretion. Possibility of cumulation. Danger of a toxic renal damage
Decrease of receptor affinity and reactivity	Decrease or increase of drug activity
Decrease or lability of homeostatic mechanisms	Increase or decrease of drug activity
Accompanying pathological processes	Deformation of specific activity of drug

be established. There may also be no drug for some conditions, and therefore it must be accepted that not all conditions found can be treated. The problems thus raised will be even greater if drugs are given to treat the side effects of other drugs [17].

### Pharmacokinetic considerations

Pharmacokinetics of a drug is usually understood as absorption, distribution, biotransformation and renal excretion. With old age a number of changes occur in the gastrointestinal tract which can alter the drug absorption, for example increased gastric pH, decreased intestinal blood flow secondary to decreased cardiac output, and alteration in gastric emptying and gastrointestinal motility.

Although careful studies of drug absorption are few, higher rather than lower plasma levels after oral administration of several drugs have been found in elderly as compared with younger patients. However, these differences can probably be explained by decreased hepatic elimination or by alteration in drug distribution rather than in differences in drug absorption [7]. The most important features of a drug's distribution relate to that in the body fluids and the extent of binding to plasma proteins. In old age there is significant decrease in lean body mass and total body water, an increase in body fat and a small but significant decrease in plasma albumin, which

may result in an increase in the free, pharmacologically active fraction of drugs. sometimes leading to more marked effects. The extent of plasma protein binding of benzodiazepines is slightly reduced in the elderly. The practical significance of such changes in distribution volume and extent of protein binding is unclear, but they are apparent in drug plasma half-life [17]. The duration of effect is influenced more by the rate of elimination, principally by metabolic degradation in the liver or by renal excretion. On the basis of the available, it is tempting to speculate that by aging, the oxidative pathway of drug metabolism is more affected while conjugation is relatively spared [3]. Several drugs exhibit reduction in clearance (chloridiazepoxide, theophylline). On a systematic study of the effect of age on the disposition of diazepam [7], a positive correlation was found between age and the apparent distribution volume at steady state. No alteration of plasma protein binding was observed, and plasma clearance was unaltered. It is reasonable to expect that changes in apparent distribution volume and correspondingly prolonged plasma halflives of such drugs may lead to altered pharmacologic effects [12]. The age-related changes in drug metabolism are often small and less important than those brought about by such environmental factors as cigarette smoking [13]. The oral bioavailability of some drugs can be increased in the elderly due to a reduction in the first-pass extraction. In old age renal function diminishes together with renal blood flow, so that by the age of 65 there is a reduction of approximately 30 % in the glomerular filtration rate compared with young adults [14].

Much of the pharmacokinetic data of hepatic metabolism and renal excretion of drug in the elderly has been obtained from single-dose studies, and there is a lack of data on age-related comparison of steady-state drug levels with long-term dosing. With renally excreted drugs (lithium) adequate serum levels are obtained in the elderly with lower doses. With metabolized drugs it is again not possible to generalize. For example the rate of ethanol elimination is unaffected by age [12].



## Pharmacodynamic considerations

Although pharmacokinetic differences can account for many age-related alterations in drug effect, there is still a significant residue of altered responsiveness that seems to be explicable only by a change in tissue sensitivity to drugs. The elderly central nervous system shows an increased sensitivity to single doses of psychotropic drugs such as nitrazepam, diazepam and clomethiazole, but not to dichlorphenazone [4]. Drug interactions hanging up from effects on pharmacokinetics, thus altering the amount of drug reaching receptor sites, or from modification of the events at the receptor occur in all age groups. Aging modifies such interactions.

Reduction in the efficiency of the homeostatic mechanisms appears to be an integral of the aging process, with the result that the elderly are less able to compensate the effects of any drugs and therefore more vulnerable to their adverse effects [1]. The elderly have a marked reduction in ability to regulate their body temperature and therefore drug-induced hypothermia can occur. The phenothiazines produce particular difficulties in this respect, benzodiazepines, tricyclic antidepressants and alcohol alone or in combinations with other drugs, may also produce considerable difficulties [1]. Elderly patients often have multiple pathology and marked alteration in pharmacodynamics may occur stemming either directly from the pathology or indirectly from associated complications, such as poor nutrition, anaemia, and failure of the hepatic, renal, cardiac or peripheral circulation.

Old people are at particular risk of developing adverse drug reaction. These reactions in the elderly often occur during the first 1-2 weeks after starting treatment or increasing the dose. Abrupt withdrawal of certain drugs (benzodiazepines), can cause severe reactions especially in the elderly (Table 2).

A review of the patient's social conditions is essential and improvement may make drug treatment unnecessary. Drugs should be given in doses worked out individually for each patient to obtain the desired effect [13]. Often the relationship of the clinician with his patient is more important than the drugs he prescribes. The patient needs to be a partner in his treatment

Drugs regularly detected as culprit in some common disorderly of the elderly [10]

Confusional states	Depression	Falls	Postural hypotension	Parkinsonism	Constipation	Urinary incontinence
Hypnotics	Methyldopa	Hypnotics	Hypnotics	Anti- psychotics	Codeine	Hypnotics
Tranquil- lizers	Reserpine	Tranquil- lizers Antidepres- sants	Tranquil- lizers Antidepres- sants	Drugs for vertigo	Narcotics	Tranquil- lizers
Antidepres- sants	Tranquil- lizers	Anti- psychotics Carba- mazepine	Anti- psychotics	Methyldopa Reserpine	Analgetics Anticholin- ergics	Anti- psychotics
Anti- psychotics						Lithium
Anti- cholinergic (centrally acting)				Meto- clopramide	Anti- psychotics Antidepres- sants	
Levodopa						
Anticon- vulsants						
Cimetidine						

program and needs encouragement to learn to adjust to and live with his disease or disability. Geriatric patients, like most other patients, greatly appreciate a clinician who is sincerely interested in their emotional and social, as well as medical, well being [14].

### Pharmaceutical considerations

Some old people may have difficulty in getting to a pharmacy, perhaps because of distance or infirmity. It is little use prescribing a drug if the prescription is not going to be filled.

There are patients with mental impairment, poor vision, swallowing problems and arthritic hands. Many obstacles lie between the drug in its container and the target organ in the patient. Medicine bottles should therefore be large enough to be easily handled, have a neck through which tablets and capsules easily flow, and have a top that is easily removed.

The prescriber should consider the cost of the course of treatment, especially where the elderly patient will have to pay for the drugs himself. Doctors and pharmacists should also ensure that after a patient has been discharged from hospital, the local pharmacist dispenses tablets with the same size, shape and colour as those used previously. The patient will also be confused if the name of the drug is changed from a generic to a propriety one or vice versa [1]. Old people require much smaller doses. An example is nitrzapam, for which the dose recommended for elderly patients is 2,5 - 5 mg at night. They may be advised to take only half tablets, but this is often easier said than done by a patient with failing eyesight and arthritic hands [12]. A limiting factor of prescribing liquids is that it is very much more difficult to give accurate doses. Patient may use the wrong size of spoon or count the wrong number of drops. In some situations drugs may be given *per rectum* [13]. The adverse drug reactions can to a large extent be avoided in the elderly by choosing safe and effective drugs and applying sound therapeutic principles in prescribing, such as starting with a small dose, observing the patients frequently, and avoiding excessive polypharmacy. Before any drug, especially psychotropic is considered, the

cause of symptoms must be discovered. Full physical examination before drug medication is essential. Correct patient management is the primary key to the treatment of these patients. Medication should be timed to cover expected problems such as evening restlessness or wandering. The treatment of depressive features, anxiety and restlessness evident in dementing patients is necessary.

### **The drugs used in treatment of psychiatric disorders**

**Antidepressants.** Depression is the commonest psychiatric disorder in the elderly and is often associated with physical disease, bereavement or an adverse environment. It may also accompany other conditions such as dementia or may be induced by treatment with drugs. While diagnosis is similar to that in younger age groups, it is often made more difficult by the presence of other illness and by old age itself. Compliance may be a problem in long-term therapy. Some drugs, such as reserpine given for hypertension, are a notorious cause of depression. Owing to increased sensitivity to side effects and in some cases impaired elimination, the elderly need smaller doses than the young, often a third to half of the standard adult dose, although there is considerable individual variation in dose requirements. In some cases a single dose at night may produce fewer side effects than divided doses.

The tricyclic agents are effective antidepressants in the elderly, but adverse anticholinergic effects (constipation, glaucoma, blurred vision, dry mouth) and cardiovascular effects may occur. They should be used with care in patients with a history of cardiac disease [11]. Drowsiness may also be a problem but anxiety or agitation often being part of the clinical picture, the sedative effects of amitriptyline (as a single night dose) may be used to advantage. There is little pharmacokinetic justification for the use of long-acting preparations of tricyclic agents [19].

In older people the monoamine oxidase inhibitors must be used with caution since they have particular propensity for producing interactions

and adverse effects, the patient can be relied on to follow the necessary dietary advice [10]. Lithium salts are particularly effective in depressive states associated with agitation. The half-life of lithium is prolonged owing to reduced renal clearance, and careful dosing, with monitoring of plasma concentration (therapeutic range 0,5 - 1 mmol/l is essential [21]). In minor depressive illness, and particularly in situational depression, environmental improvements — simple support and social contact may be sufficient [6].

**Neuroleptics** are principal among the drugs for disturbed behaviour containing a psychotic element. The various types of neuroleptics vary in their potency but not greatly in their spectrum of activity. Elderly patients run an increased risk of developing adverse reactions on neuroleptics [20]. Side effects include parkinsonism, tardive dyskinesia, sudden falls and hypotension. Powerful neuroleptics (chlorpromazine) should be used in old people only when absolutely necessary. A single intramuscular injection will allow initial examination [13]. Long-term effect can be managed by individually measured doses of a less potent drug such as thioridazine. Thioridazine can be given in small doses during the day and in a larger dose in the evening to act as a hypnotic sedative.

**Sedative hypnotics and anxiolytics.** With advancing age the duration of sleep tends to decrease and pattern of sleep to alter. Before prescribing a hypnotic drug the particular causes of insomnia should be sought. Most hypnotic and anxiolytic drugs belong to the benzodiazepines. The elderly tend to be more sensitive to the effects of these drugs and their elimination may be impaired. Side effects are therefore more common, particularly hangover effects with hypnotics and accumulation with anxiolytics. The other important problem is tolerance and dependence. Both classes of drugs are much over-used on the elderly, and once started therapy may all too easily be continued for long periods, in the absence of any need. Hangover effects and accumulation can be avoided by using smaller doses of drugs with appropriately short duration of action, and short-term use (less than 2 weeks) will minimize the risk of dependence. Both hypnotics and anxiolytics are markedly potentiated

by alcohol. Considerable information is accumulating on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the benzodiazepine group of compounds in the elderly [2, 8, 9]. A negative correlation between age and titrated dose and between age resultant plasma levels of diazepam in patients receiving this drug as sedation for elective cardioversion is shown. These data clearly indicate an increased sensitivity of the elderly nervous system to the depressant effects of diazepam [15]. Greater impairment of psychomotor performance in the elderly than in young subjects following a 10 mg oral dose of nitrazepam has also been reported [2] no pharmacokinetic differences between the two groups could be demonstrated. Prolongation of the half-life of lorazepam has been shown in one study in elderly subjects [9], also a prolongation in the elimination half-life of chlordiazepoxide from 9-12 hours to 17-30 hour. This was due to a proportional difference in the systemic clearance of the drug in the absence of any alteration in plasma binding or drug distribution in one study and to a difference in both these and to clearance and distribution volume in another study. Oxazepam elimination, on the other hand, appears to be unaffected by age. Thus, despite structural similarities, there appears to be no consistent pattern by which aging affects disposition of the benzodiazepines [5]. These drugs are now widely accepted to be the antianxiety drugs of choice. The elderly are more susceptible to the toxic effects of flurazepam (mostly drowsiness, confusion or ataxia) and for this reason a low initial dose (15 mg) is preferable. Benzodiazepines are also effective hypnotics and extremely safe. They do cause dependence but this is generally less marked than with any other effective hypnotic. For the elderly the shorter acting ones are in theory better but they may cause rebound daytime phenomena including increased anxiety. There is little to choose between the benzodiazepines and cost may be the deciding factor. The dose should be less than the usual adult dose and accumulation should be watched for. Barbiturates should not be used because they are less safe than the benzodiazepines. Withdrawal effects may occur after prolonged and high dosage [19].

In conclusion there are some general prescribing rules for the elderly [12, 19, 20].

Consider whether the drug therapy is necessary at all. Many diseases from which the elderly suffer do not require drug treatment.

Only those drugs which the patient really needs should be prescribed — the risk of medication errors and adverse reactions or interactions increases as the number of drugs prescribed rises.

Use as few drugs as possible, when adding a new drug to the prescription, consider whether some another drug can be withdrawn.

Consider whether the dose choosed is appropriate to the alternations in the patient's pharmacokinetic abilities and physiological state.

In general, the elderly patient requires smaller doses than are customally given to the adults.

Have in mind that any new symptoms appearing may be due to drug side effects or drug withdrawal. If possible do not treat the side effect of one drug with another drug.

Consider the possibility of drug interaction with other substances the patient may be taking by himself — herbal or other nonprescribed remedies, old drugs taken from the medicine cabinet or drugs recommended by friends.

If possible avoid fixed drug combinations, use them only when they are logical and well studied and you really expect an aid from them.

Consider what drug formulation is the most appropriate to especially this patient. Is the drug package suitable for the elderly? Special packing and clear labelling will help to minimise non-compliance with medical instructions. Dose regimens should be made as simple as possible.

Attempt to check whether the patients compliance is adequate, has the patient or his relations been properly instructed? Not infrequently it may be necessary to have a responsible neighbour or relative to manage drug therapy.

The proper stopping a drug is as important as starting it.

## References

1. Böhm M. Einige Aspekte der Psychopharmakotherapie im höheren Lebensalter // Z. Alternsforsch. — 1984. — Bd. 39, N 6. — S. 333 - 336.
2. Castleden C.M., George C.F., Marcer D. Increased sensitivity to nitrazepam in old age // Brit. Med. J. — 1977. — Vol. 1. — S. 10 - 15.
3. Farah F., Taylor W., Rawlins M.D. Hepatic drug acetylation and oxidation: Effects of aging in man // Brit. J. Med. J. — 1977. — Vol. 2. — P. 255.
4. Garber R.S. Issues on geriatrics // Psychiatr. Ann. — 1985. — Vol. 15, N 5. — P. 288, 295.
5. Groonblatt D.J., Allen M.D., Harmatz J.S., Sheder R.I. Diazepam disposition derminants // Clin. Pharmacol. Ther. — 1980. — Vol. 27. — P. 301 - 312.
6. Hahn K.-J. Allgemeine Besonderheiten der Pharmakotherapie in der Geriatrie // Ther. Woche. — 1984. — Bd. 24, N 6. — S. 727 - 737.
7. Klotz U., Avant G.R., Hoyumpa A. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man // J. Clin. Invest. — 1975. — Vol. 55. — P. 347 - 354.
8. Kraus J.W., Desmond P.V., Marshall J.P. Effects of aging and liver diseases on disposition of lorazepam // Clin. Pharmacol. Ther. — 1978. — Vol. 24. — P. 411 - 415.
9. Kyriakopoulos A.A. Bioavailability of lorazepam in human // Pharmacokinetics of psychoactive drugs / Eds. Gottschalk and Merlis. — New York: Spectrum, 1976. — P. 45.
10. Learoyd B.M. Psychotropic drugs and the elderly patient // Med. J. Aust. — 1972. — Vol. 1, N 11. — P. 31.
11. Nils A., Robinson D.J., Friedman M.J., Green R., Cooper T.B., Ravaris C.I., Ives J.O. Relationship between age and tricyclic antidepressant plasma levels // Amer. J. Psychiatr. — 1978. — Vol. 134. — P. 790 - 793.
12. O'Malley K., Judge T.G., Crooks J. Geriatric clinical pharmacology and therapeutics // Drug treatment / Ed. G.S. Avery. — Second ed. — Sydney and New York: AIDS Press, 1980. — P. 158.
13. Otter M., Nurmand L. Doseerimine, manustamisviis ja ravimvorm geriaatrias // Nõuk. E. Tervishoid. — 1987. — N. 6. — Lk. 431 - 434.



14. Prinsley D.M. The need for patient education on drug treatment in the elderly // Med. Progr. — 1984. — Vol. 11, N 6. — P. 39 — 40.
15. Peidenberg M.M., Levi M., Warner H. The relationship between diazepam dose, plasma level, age and central nervous system depression in adults // Clin. Pharmacol. Ther. — 1978. — Vol. 23. — P. 371 — 376.
16. A report of the royal college of physicians medication for the elderly // J. Royal College Phys, London. — 1984. — Vol. 18, N 1. — P. 7 — 17.
17. Vapra A., Nurmand L. Farmakoterapia printsiipe geriaatrias // Nõuk. E. Tervishoid. — 1987. — N 4. — Lk. 268 — 271.
18. Vestal R.E., Mc Guine E.A., Tobin J.D. Aging and ethanol metabolism // Clin. Pharmacol. Ther. — 1977. — Vol. 21. — P. 343 — 350.
19. Vestal R.E. Drug use in the elderly: A review of problems and special considerations drugs. — 1978. — Vol. 16. — P. 358 — 382.
20. Vestal R.E. Pharmacology and aging // J. Amer. Geriatr. Soc. — 1982. — Vol. 30, N 3. — P. 191 — 200.

## ОЦЕНОЧНЫЕ ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ

Ю. Л. Нуллер, Л. С. Мехилане

Ленинградский НИПИ им. В. М. Бехтерева,  
кафедра психиатрии Тартуского университета

Оценочные градуированные шкалы психопатологической симптоматики получили широкое распространение в конце 50-х и 60-х годах в связи с появлением большого количества психотропных средств и необходимостью проводить количественную сравнительную оценку их терапевтической эффективности [1; 2; 3; 4]. В СССР оценочные шкалы применяются лишь при клинических исследованиях психотропных средств, причем далеко не во всех работах. Это затрудняет сравнение клинических исследований разных стран, публикацию наших исследований в иностранных журналах. В Тартуской клинической психиатрической больнице более 15 лет на всех депрессивных больных заполняется шкала Гамильтона и на всех остальных больных — шкала АМП. В клинических исследованиях, кроме того, применяются различные варианты самооценочных шкал (шкала Цунга, Куста), Тартуская шкала неврозов, шкала БПРС, шкала позитивных и отрицательных симптомов при шизофрении и др [1; 4]. Использование шкал преследует 3 цели: 1) оценку эффективности терапии; 2) постановку диагноза; 3) внедрение общего языка при проведении исследования в области психиатрии, с помощью которого можно точно характеризовать больных, причем эта характеристика будет однозначно понята любым психиатром, знакомым со шкалой. Таким образом, шкалы способствуют унификации психиатрических понятий, языка психиатрии. Кроме того, количественная оценка выраженности отдельных симптомов и тяжести состояния позволяет подвести итог этим данным математической обработке.

Первыми получили широкое распространение шкалы депрессивной симптоматики, что объясняется относительной простотой клиники депрессий и большим количеством новых антидепрессантов, появившихся в этот период. На примере этих шкал мы опишем основные принципы их конструирования, заполнения, обработки, их достоинства и недостатки.

Для оценки статуса больных и терапевтического эффекта используются шкалы, регистрирующие

симптоматику в момент обследования. Эти шкалы предназначены либо для заполнения врачом (или психологом) - например, шкала Гамильтона [10], - и средним медперсоналом, либо самим больным (самооценочные шкалы) [9; 13]. При заполнении самооценочной шкалы больной либо отвечает на вопросы, подчеркивая те признаки и характеристики, которые он у себя находит, либо раскладывает карточки, содержащие отдельные вопросы по 4 группам в соответствии с тем, насколько они отвечают его состоянию (например, опросник де Бонис для тревожных состояний) [7].

Наиболее точными и пригодными для оценки антидепрессивного эффекта являются шкалы, заполняемые врачом. Точность, чувствительность шкалы определяются набором включенных в нее признаков. Набор симптомов в значительной мере определяется подходом автора к депрессии, тем, что он считает наиболее важными проявлениями этого заболевания. Включение большого количества малозначимых, второстепенных симптомов "зашумливает" основные проявления депрессии при оценке тяжести депрессии, складывающейся из суммы баллов, характеризующих выраженность каждого симптома. Так, например, в шкале Гамильтона [10] нарушения сна характеризуются тремя признаками (трудности засыпания, плохой сон с пробуждениями, ранние пробуждения). Вся шкала включает 14 или 24 симптома (короткий и длинный варианты). Таким образом, на нарушения сна падает  $1/7$  или  $1/6$  всех признаков, характеризующих тяжесть депрессии, что придает этому нарушению неправомерно большое значение при оценке эндогенной депрессии. Это тем более неоправданно, что только ранние пробуждения характерны для эндогенной депрессии. Снижает надежность шкальных оценок и включение симптомов, не являющихся специфическими для данного заболевания, например, obsessions. Obsessions нередко встречаются при эндогенной депрессии у лиц, имеющих определенные преморбидные черты характера, но лишь при легкой или умеренной по тяжести. При более глубоких депрессиях они встречаются редко. Таким образом, включение этого симптома может лишь исказить количественную оценку тяжести депрессивного состояния. Информативность и валидность шкалы Гамильтона, по нашему опыту, значительно повышается при оценке состояния больных невротической депрессией. В сравнительном исследовании для оценки клинического состояния 50 больных с невротической депрессией (депрессивный невроз, соматогенная

депрессия, депрессия при психопатии) использовались одновременно шкала Гамильтона, АМП, БПРС, самооценочная шкала Цунга и Тартуская шкала неврозов.

Тартуская шкала неврозов предназначена для изучения в динамике проявления психотропной активности изучаемого препарата у больных невротической симптоматикой [1]. Шкала состоит из 65 признаков, разбитых на 5 групп. I группа признаков отражает общую активность, социальный интерес, общительность больного и другие признаки, характеризующие седативность эффекта препарата. II группа признаков по направленности противоположна первой и может быть выражением стимулирующего компонента в психотропной активности препарата.

III группа симптомов характеризует степень тревожности и страха больного и при их редукции - транквилизирующую активность препарата.

IV группа признаков выражает проявление депрессивного настроения и депрессивных мыслей, т.е. показатели эутиμιизирующего действия препарата.

V группа признаков содержит субъективные и объективные изменения сомато-вегетативных функций в целом.

Степень выраженности признаков оценивается перед началом курса лечения, в ходе лечения и после его окончания.

0 - без болезненной выраженности, состояние соответствует особенностям личности больного;

1 - легкая степень выраженности расстройств;

2 - средняя степень выраженности;

3 - сильная степень выраженности.

Выявилось, что наиболее информативными и адекватными для оценки состояния больных невротической депрессией оказывались шкала Гамильтона (сдвиг от 27 до 3 баллов,  $t = 10,26$ ) и Тартуская шкала неврозов (от 62 до 8 баллов,  $t = 13,16$ ) (табл. 1). По примеру Тартуской шкалы неврозов целесообразно и в шкале Гамильтона выделить в отдельную группу симптомы тревожного ряда [96, 10, 11 и 21], ипохондрии [12, 13, 15], собственно депрессивного характера [1, 2, 3, 22 и 24]. Таким образом, информативность шкалы значительно повышается по сравнению с учетом только глобальной оценки сдвига в баллах.

Для оценки динамики эндогенной депрессии более надежными, чем шкала Гамильтона, оказались шкала Монтгомери - Асберг [12] и Бича - Рафаэлсо-

на [6], включающие, соответственно, 10 симптомов (внешне проявляющаяся тоска, высказываемая тоска, внутреннее напряжение, укороченный сон, сниженный аппетит, затруднения концентрации, утомляемость, неспособность чувствовать, пессимистические мысли, суицидальные мысли) и 11 признаков (заторможенность двигательная, заторможенность вербальная, заторможенность интеллектуальная, тревога, суицидальные побуждения, сниженное настроение, пониженная самооценка, заторможенность эмоциональная, нарушение сна, утомляемость и боли, работа и интересы).

Таблица 1

Оценка эффективности лечения больных  
с невротической депрессией при помощи  
оценочных шкал

Клинические шкалы	Кол-во баллов		Сдвиг	t
	До ле- чения	После лечения		
Шкала Цунга	55	30	26	3,70
АМП	20	4	16	4,72
БПРС	38	20	18	2,66
Тартуская шкала неврозов	80	8	72	13,16
Из них				
I группы	12	3	8	5,89
II группы	14	2	12	6,59
III группы	18	-	18	11,63
IV группы	20	1	19	9,04
V группы	16	2	14	8,48
Шкала Гамильтона	27	4	23	10,26
Из них				
Депрессивного ряда	9	1	8	7,87
Тревожного ряда	8	-	8	8,07
Ипохондрии	6	1	5	7,67

Для того чтобы избежать "зашумленности" в суммарной оценке второстепенными и малоспецифическими симптомами в шкале И.Н. Михаленко - Ю.Л. Нуллера [3], количественно оцениваются только 6 симптомов: снижение настроения, тревога, снижение интересов, снижение общительности, двигательная

активность, депрессивные идеи. Другие признаки: обсессии, ипохондрические идеи, идеи преследования, заторможенность мышления, деперсонализация (ауто- и сомато-, а также нарушения переживания времени), суицидные мысли, суточные колебания настроения и соматические признаки (вес, стул, аппетит, сон и др.) – оценивались альтернативно (есть-нет) и не включались в общую оценку тяжести депрессивного состояния. Таким образом, в этой шкале обеспечивается количественная оценка главных признаков эндогенной депрессии и качественная характеристика широкого набора признаков, характеризующих особенности депрессии.

Признаки, включенные в перечисленные шкалы, характерны для эндогенной депрессии, и поэтому эти шкалы малопригодны при депрессиях иного генеза (невротических, реактивных, сенильных) и при атипичных депрессивных состояниях.

Важным и практически трудным в осуществлении является установление градаций тяжести отдельных симптомов. Для того чтобы изменения в тяжести состояния адекватно отражались в шкале, необходимо, чтобы "шаг шкалы" в отношении каждого симптома был равномерным, т.е. чтобы его выраженность, оцениваемая, например, в 2 балла, настолько же отличалась от градации, оцениваемой в 1 балл, насколько от нее отличается градация в 3 балла тяжести. В части шкал (например, Гамильтона) тяжесть в баллах определяется оценкой симптома как "легкого", "умеренного", "тяжелого". Однако на такую оценку может существенно влиять опыт врача: то, что психиатру, работающему в тяжелом отделении больницы, может показаться "легким", врачу-психоневрологу, работающему в клинике пограничных состояний или в диспансере, представится "умеренным" или даже "тяжелым". На оценку тяжести может повлиять даже осмотр предыдущего больного: если у него была тяжелая, ярко выраженная депрессивная симптоматика, следующий больной покажется более легким.

В других случаях (например, в шкале Михаленко – Нуллера) даны описания всех градаций данного симптома, и врач должен лишь подчеркнуть соответствующую строку, оцениваемую определенным баллом. Если у него возникают сомнения, он регистрирует две соседние градации (например, оцениваемые в 2 и 3 бала), и этот симптом будет оценен в 2,5 балла. При использовании градуированной оценочной шкалы в динамике для оценки терапевтического эффекта врач, заполняющий шкалу, не должен видеть

предыдущих оценок, так как они могут подсознательно повлиять на результаты. Например, возникают сомнения, как оценить данный симптом. Если у врача есть общее впечатление, что состояние больного улучшилось, что может быть результатом его "предвзятого" отношения к проводимому лечению, он может оценить выраженность этого симптома как более легкую по сравнению с предыдущей записью.

Перечисленные шкалы служат для количественной оценки тяжести депрессивной симптоматики и используются главным образом в динамике для исследования эффективности антидепрессивной терапии, а также для характеристики депрессивных больных в различных экспериментальных работах, биохимических и др. Соответственно признаки этих шкал должны характеризовать статус больного в период обследования, для чего шкала должна быть достаточно чувствительной и надежной, т.е. она должна фиксировать все изменения в состоянии больного, давать однозначную оценку симптоматики одного и того же больного (или группы больных) при заполнении шкалы несколькими врачами, достаточно четко отражать тяжесть симптоматики и включать в себя все основные (ядерные) симптомы заболевания, в данном случае эндогенной депрессии. Иначе говоря, для того чтобы быть достаточной и надежной, шкала должна быть специфичной, нацеленной на четко очерченное психическое заболевание, но это ограничивает ее применение при других психических расстройствах, прежде всего при депрессиях в рамках пограничных состояний: невротической, реактивной, депрессии истощения.

Другая группа шкал в большой степени предназначена для характеристики заболевания, а не статуса больного, т.е. эти шкалы могут применяться и для диагностики. Типичным и наиболее распространенным примером такого рода является Ньюкастлская шкала II [8]. Включенные в нее признаки оцениваются различными баллами с положительным или отрицательным весом: 1) внезапное начало - 6; 2) большая продолжительность данного эпизода - 6; 3) предшествующие психологические стрессоры + 12; 4) фобии + 8; 5) постоянство клинической картины - 2; 6) реактивность + 14; 7) утреннее ухудшение - 16; 8) раннее пробуждение - 10; 9) двигательная заторможенность - 9; 10) бред - 7. Суммарный балл шкалы от -56 до +34. Если сумма баллов меньше -20, то ставится диагноз "эндогенная депрессия", от -19 до -12 - диагноз сомнителен, больше -11 - неэндогенная (невротическая) депрессия. Матуссек

с соавторами [11] для дифференциального диагноза между эндогенной и невротической депрессиями использовали шкалу и оценили достоверность отдельных признаков: так, при эндогенной депрессии достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) встречались следующие признаки: утяжеление депрессии по утрам, длительность менее 1 года, отсутствие психореактивных факторов, психомоторная заторможенность, витальный компонент тоски. При невротической депрессии чаще встречались нарушения засыпания, вегетативные нарушения, симптомы невротизма и др.

Значение шкал такого типа заключается в том, что с их помощью делаются попытки отсеять специфическую для данного заболевания симптоматику от второстепенной или неспецифической. Полученные с их помощью данные служат для создания более адекватной классификации психических заболеваний и создают предпосылки для использования компьютеров в диагностике.

Кроме того, возможно, наиболее важным результатом применения шкал является унификация и уточнение психиатрической терминологии и создание общепонятного языка, без которого невозможно плодотворное сотрудничество между психиатрами различных стран и школ. Однако следует помнить, что самая разработанная шкала не может отразить все нюансы психического состояния и полученная с ее помощью картина скорее напоминает скелет, чем живой организм.

В качестве примера мы приводили шкалы депрессивной симптоматики, поскольку они в настоящее время наиболее разработаны и распространены. Однако имеется большое количество других шкал: для шизофрении, пограничных расстройств, старческих психических нарушений, мании, а также более узкие шкалы бреда, нарушений памяти, оценки побочных эффектов терапии и др.

## Литература

1. Мехилане Л.С. Тартуская шкала невротозов // Актуальные проблемы психиатрической помощи Эстонской ССР: Тезисы респ. совещ. - Таллин, 1978. - С. 47 - 50.

2. Михаленко И.Н., Нуллер Ю.Л. Использование градуированной оценочной шкалы для количествен-



ного определения терапевтической эффективности антидепрессантов // Ж. невропатол. и психиатрии. - 1964. - № 3. - С. 449 - 452.

3. Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л. Использование новой оценочной шкалы в клиническом испытании антидепрессантов // Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. - Л., 1966. - С. 143 - 153.

4. Саарма Ю. М., Саарма М. М., Мехилане Л. С. Опыт использования оценочных шкал в фармакотерапии депрессивных состояний // Труды по медицине XXXIV. Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1977. - С. 44 - 51.

5. Baumann U. Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von Psychopatologie-Skalen // Arch. Psychiat. Nervenkr. Bd. 219. - Zürich, 1974. - S. 89 - 103.

6. Bech P., Rafaelsen O. J. The use of rating scales exemplified by a comparison of the Hamilton and the Bech-Rafaelsen melancholia scale // Acta Psychiat. Scand. - 1980. - Vol. 62, Suppl. 285. - P. 128 - 131.

7. Bonis M. de. Étude de l'anxiété par la méthode des questionnaires // Rev. Psychol. Appliq. - 1973. - Vol. 23. - P. 105 - 131.

8. Carney M. W. P., Sheffield B. F. Depression and the Newcastle Scales: Their relationship to Hamilton's Scale // Brit. J. Psychiat. - 1972. - Vol. 121, N 560. - P. 35 - 40.

9. Conde Lopez V., Esteban Chamorro T. Revisión crítica de los adaptaciones castellanas de la "Self-Rating Depression Scale" (S.D.S) de Zung // Arch. Neurobiol. (Madrid) - 1973. - Vol. XXXVI, N 5. - P. 375 - 392.

10. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness // Brit. J. Soc. Clin. Psychol. - 1967. - Vol. 6. - P. 278 - 296.

11. Matussek P., Söldner M., Nagel D. Identification of the endogenous depressive syndrome based on the symptoms and the characteristics of the course // Brit. J. Psychiat. - 1981. - Vol. 138. - P. 361 - 372.

12. Montgomery S. A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // Brit. J. Psychiat. - 1978. - Vol. 134. - P. 382 - 389.

13. Zung W. W. A self-rating depression scale // Arch. Gen. Psychiat. - 1965. - Vol. 12. - P. 63 - 70.

## PSYCHIATRIC RATING SCALES

J. Nuller, L. Mehilane

The experiences of using psychiatric rating scales in Tartu Psychiatric Clinic and in Leningrad Bechterev Institute are analysed in this article. The use of Tartu neurosis rating TNRS scale in neurotic depressions is evaluated. TNRS enables to evaluate the changes in separate components of depression in time - general activity, degree of motor retardation, anxiety and fear, depressed mood and depressive thoughts, somato-vegetative manifestations. In neurotic depressions it is better to use TNRS and Hamilton Depression Rating scale. The scale of Mihhailenko-Nuller is for severe endogenous depression.

## ЧУВСТВО ВРЕМЕНИ, ВРЕМЕННОЕ РАЗЛИЧИЕ И КОГНИТИВНЫЙ СТИЛЬ ПРИ ТРЕВОГЕ И ДЕПРЕССИИ

М. И. Смольникова

Ленинградский научно-исследовательский  
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Известно, что тревога является обязательным компонентом многих расстройств психотического и пограничного уровня [6; 11]. У части больных она выступает ведущим синдромом в клинической картине, а ее выраженность определяет выбор терапии. Диагностика тревоги в основном проводится с помощью традиционного метода клинической беседы. Иногда, чаще в процессе исследовательской работы, используются различные психопатологические и психологические шкалы и опросники. В настоящее время остро стоит задача поиска объективных критериев наличия тревоги, а также степени ее редуцирования в процессе лечения.

Подавляющее большинство больных с различными формами депрессивного синдрома (меланхолический, тревожный, тревожно-депрессивный) говорят о том, что у них изменилось чувство времени. Появляется ощущение, что день тянется мучительно долго, медленно, время становится вязким или вовсе неподвижным. А раз изменяется привычное чувство течения времени, то изменяется и внутренний масштаб его измерения. Образно говоря, ускоряются "внутренние часы", и, соответственно, кажется, что объективное, физическое время тянется медленнее. За счет чего это происходит?

При формулировании гипотезы мы исходили из трех предположений. Во-первых, человек не может воспринимать непосредственно изменение хода гипотетических "внутренних часов". Специфика любого уровня психики как формы отражения такова, что в ней нам даны не свойства ее носителя (работы анализаторов, головного мозга), а свойство объекта. Это имеет отношение и к психическому времени. "Исходной формой сенсорного времени является психическое отражение движения и изменений" [3, с. 243]. Нет восприятия времени как такового, длительно "представляет собой не что иное, как множество изменений" [8, с. 112]. Другими словами, чем больше изменений переживается нами за

единицу физического времени, тем длиннее оно нам кажется. Отсюда следует первое предположение: раз в депрессии ощущается замедление течения времени, то за единицу времени человек в этом состоянии воспринимает больше изменений, т.е. его восприятие более дифференцировано.

Во-вторых, поскольку отсутствует специальный анализатор времени, чувство времени формируется на основе деятельности всех органов чувств, а также, возможно, всех когнитивных психических процессов от сенсорно-перцептивного уровня до мышления. Поэтому мышление больных депрессией должно быть более дифференцировано, более аналитично, "настроено" на выявление специфики объектов.

И наконец, исходя из понимания состояния тревоги и ее биологической функции как "комплекса нервных, соматических и психических изменений, возникающих в ожидании возможной угрозы и имеющих целью подготовить организм к реакции "борьбы или бегства" [6, с. 21], мы предполагаем, что именно ее наличие в структуре депрессивных синдромов приводит к более "дробной" обработке поступающей информации. Однако клинически "чистые" депрессивные и тревожные состояния встречаются редко, а их разделение условно. Поэтому нами были проведены контрольные серии опытов на здоровых испытуемых, в которых состояние тревоги было ситуационно обусловлено (предэкзаменационный стресс) и вызвано фармакогенно (прием кофеина).

### Методика и процедура исследования

Чувствительность к изменениям на сенсорном уровне определялась при помощи порогов обнаружения асинхронности двух зрительных стимулов. В светоизолированной комнате на экране тахистоскопа испытуемым предъявлялось два световых пятна диаметром 2 см, которые были расположены справа и слева на одинаковом расстоянии от центральной точки фиксации взора. Угловое расстояние между стимулами составило  $20^{\circ}$ , время экспозиции каждого - 1 мс. Опыт проводился дважды: один раз первым предъявлялся правый стимул (П  $\rightarrow$  Л), второй раз порядок предъявления менялся (Л  $\rightarrow$  П), таким образом, мы получали две величины порога. Для измерения порогов использовался наиболее экономный по времени метод минимальных изменений. Вся про-

цедура и вычисление порогов проводились с учетом стандартных требований к этому методу (I).

Испытуемыми были 51 больной (24 мужчины и 27 женщин) в возрасте от 16 до 61 года без интеллектуально-мнестического снижения. 41 больной страдал эндогенной депрессией, 5 имели диагноз невротическая депрессия и 5 - шизоаффективный психоз, причем в данном приступе отмечались лишь тревожно-депрессивная симптоматика или деперсонализация. Замеры проводились дважды: на высоте приступа и в ремиссии (интервал в среднем составил 33 дня).

В первой контрольной серии исследовались изменения порогов под влиянием психогенного (волнение перед экзаменом) стресса. В эксперименте приняли участие 37 студентов в возрасте от 20 до 30 лет (10 мужчин и 27 женщин). Фоновые испытания проводились в середине семестра.

Во второй контрольной серии определялось влияние фармакологически вызванного состояния тревоги на пороги обнаружения асинхронности двух зрительных стимулов. В качестве анксиогенного препарата был использован кофеин. В последнее время появились работы об использовании кофеина для моделирования тревоги [9; 10]. Наши испытуемые после проведения контрольных замеров получали в зависимости от массы тела от 480 до 800 мг кофеина в растворе. В эксперименте приняли участие 32 здоровых добровольца в возрасте от 23 до 48 лет (14 мужчин и 18 женщин). Состояние тревоги в контрольных сериях определялось с помощью шкалы ситуационной тревоги Ханина-Спилбергера.

Для установления степени дифференцированности мышления использовались известные методы определения преобладающих операций анализа или синтеза [5]. Испытуемым было предложено для свободной сортировки три вида стимульного материала: 1) 43 предмета (мыло, ключ, помада, часы и т. п.), 2) 28 оттенков серого цвета и 3) 50 временных понятий. Большее количество выделенных групп свидетельствовало о большей аналитичности, о сужении диапазона эквивалентности, то есть об ориентации на специфику объектов, на выделение различий, о большей чувствительности к изменениям. В эксперименте приняли участие 35 больных депрессией из основной группы. Обследование также проводилось дважды: на высоте приступа и по достижении положительного терапевтического эффекта.

## Результаты

**Эксперимент 1.** Результаты, полученные в эксперименте, представлены в таблице 1. Как у больных депрессией, так и в состоянии тревоги различного генеза у здоровых испытуемых отмечается снижение порогов обнаружения асинхронности двух зрительных стимулов. Из 32 добровольцев, принявших участие во второй контрольной серии опытов, только у 19 на фоне приема кофеина отмечалось повышение уровня тревоги. Данные именно этих испытуемых включены в таблицу 1. На 13 испытуемых кофеин оказал легкое активирующее воздействие, что выразилось в снижении уровня тревожности по сравнению с фоном ( $t\text{-кр.} = -2,84$ ;  $p < 0,05$ ). Значимого сдвига порогов в этой группе обнаружено не было:  $t\text{-кр.}$  составил 0,099 и 0,028 для порогов  $\Pi \rightarrow \text{Л}$  и  $\text{Л} \rightarrow \Pi$  соответственно.

Таблица 1

Зависимость порогов обнаружения асинхронности двух зрительных стимулов (в мс) от аффективного состояния

	П о р о г и (в мс)		Шкала тревоги Ханина
	$\Pi \rightarrow \text{Л}$	$\text{Л} \rightarrow \Pi$	
Тревога перед экзаменом	54,7 ± 23,9	45,9 ± 20,8	55,7 ± 9,7
Ф О Н	65,6 ± 20,4	65,2 ± 22,0	41,9 ± 5,8
$t\text{-критерий}$	2,45*	5,12**	8,03***
Тревога после приема кофеина	52,0 ± 15,4	40,6 ± 18,8	49,0 ± 7,9
Ф О Н	63,0 ± 18,1	53,6 ± 17,7	39,8 ± 7,0
$t\text{-критерий}$	4,57**	6,96**	7,26***
Депрессия	77,1 ± 21,7	77,0 ± 27,4	
Ремиссия	100,1 ± 34,7	101,2 ± 37,0	
$t\text{-критерий}$	5,5***	7,09***	
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$			

В депрессии сдвиг порогов отмечался независимо от клинически определяемого ведущего синдрома (меланхолического, тревоги и деперсонализации).

Обращает на себя внимание тот факт, что абсолютные величины порогов у больных как в депрессии, так и в ремиссии значительно выше, чем у здоровых испытуемых в контрольных группах. Нами было установлено, что это связано, по крайней мере, с двумя причинами (подробное обоснование этих выводов мы опускаем вследствие ограниченного объема статьи). Во-первых, с неоднородным возрастным составом наших групп. У больных с эндогенными аффективными колебаниями в старшей возрастной группе абсолютные величины порогов выше, что, по-видимому, связано с нарастанием органоидности. Во-вторых, это связано с тем, что часть больных обследовалась на фоне активной терапии антидепрессантами и транквилизаторами. Однако поддерживающие дозы этих препаратов сами по себе не вызывают увеличения порогов. Поэтому возрастание порогов на фоне поддерживающей терапии может служить объективным критерием улучшения состояния.

**Эксперимент 2.** При свободной сортировке различного стимульного материала сужение диапазона эквивалентности при депрессии однозначно наблюдалось только при работе с реальными предметами ( $t\text{-кр.} = 3,08$ ;  $p < 0,001$ ). В отношении временных понятий и оттенков ахроматических цветов можно говорить лишь о тенденции к выделению большего количества групп в депрессии (таблица 2).

Таблица 2

Количество групп, выделяемых при свободной сортировке в депрессии и в ремиссии

	Количество групп при сортировке		
	Временные понятия (35 чел.)	Ахроматические цвета (33 чел.)	Предметы (26 чел.)
Депрессия	13,4 ± 4,9	9,4 ± 3,6	15,1 ± 6,9
Ремиссия	12,5 ± 5,2	8,1 ± 3,5	12,4 ± 4,4
t-критерий	1,28	1,92	3,08
			p < 0,01

Для более подробного анализа по результатам, полученным в ремиссии, больные были разделены на две группы. Первую составили так называемые "аналитики", то есть лица с более узким диапазоном эквивалентности, выделявшие при сортировке большее количество групп, чем в среднем по выборке. Вторую составили "синтетики", то есть лица, склонные выделять меньшее, чем в среднем, количество групп (таблица 3). Рассмотрим для примера, как сортировали ахроматические цвета "синтетики". У 13 человек в депрессии отмечалось увеличение числа групп, у 4 – его уменьшение, 5 человек сортировали цвета одинаково. По критерию знаков разница объемов выборок достигает 5 % уровня значимости. Аналогичная картина наблюдается при сортировке временных понятий и реальных предметов.

Таблица 3

Влияние депрессии на сортировку у лиц  
с преимущественно аналитическим или  
синтетическим когнитивным стилем

	Ахроматические цвета		Временные понятия		Предметы	
	"А"	"С"	"А"	"С"	"А"	"С"
Увеличение числа групп в депрессии	3 чел.	13 чел.	6 чел.	14 чел.	8 чел.	13 чел.
Уменьшение числа групп в депрессии	6 чел.	4 чел.	9 чел.	3 чел.	2 чел.	1 чел.
Число групп без изменений	2 чел.	5 чел.	– чел.	3 чел.	1 чел.	1 чел.
Всего	11 чел.	22 чел.	15 чел.	20 чел.	11 чел.	15 чел.

"А" – "аналитики" "С" – синтетики".

Следовательно, можно сделать вывод о том, что у "синтетиков" в депрессии происходит сдвиг в сторону более дифференцированной, дробной переработ-



ки информации независимо от характера стимульного материала. Что касается "аналитиков", то у них депрессия вызывала как сужение, так и расширение диапазона эквивалентности. Однако общая выраженность именно аналитической тенденции при сортировке любого стимульного материала сохранялась в этой группе испытуемых как в депрессии, так и в ремиссии.

### Обсуждение

В депрессии, независимо от структуры синдрома, улучшается чувствительность к одновременности двух стимулов. Временное различие становится более дифференцированным, зрительная сенсорная система настраивается на более дробную переработку поступающей информации, более чутко улавливает изменения (по крайней мере, относительно одновременности стимулов). Такая же картина наблюдается при тревоге различного генеза. Поэтому однонаправленность сдвига временной разностной чувствительности при эндогенной депрессии и тревоге может служить подтверждением представления о наличии тревоги в структуре практически любого депрессивного синдрома.

У больных, изначально склонных к более интегрированной обработке информации о внешних воздействиях ("синтетиков", имеющие относительно широкий диапазон эквивалентности), депрессия вызывает сдвиг в сторону увеличения аналитичности. Другими словами, при патологическом снижении эмоционального фона больные этой группы лучше улавливали различия, изменения, были в большей степени ориентированы на выделение специфики объектов. Эта тенденция не зависит от стимульного материала и отмечается при оперировании реальными объектами, отдельными их свойствами, а также абстрактными категориями. В группе "аналитиков" подобный сдвиг обнаружен только при сортировке реальных предметов. Следует отметить, что индивидуальная предрасположенность к аналитичности сохраняется как в депрессии, так и в ремиссии, независимо от направления сдвига.

Наши результаты согласуются с данными А.И. Палея [7], полученными на здоровых испытуемых: "аналитичность" коррелирует с предрасположенностью к страху и дистрессу. Автор связывает это со своеобразием когнитивного компонента в структуре этих форм отрицательной эмоциональности (в

отличие от гнева). Страх и дистресс характеризуются максимально информационно насыщенным отражением эмоциогенных качеств объекта, дифференцированным его восприятием, ориентацией на специфику, различия и изменения.

В одной из недавних теоретических публикаций В. Колга высказал мнение, что диапазон эквивалентности отражает "регулятивную функцию" когнитивных процессов [4, с. 37]. А поэтому величина этого диапазона должна быть достаточно гибкой, изменяться в соответствии с переменами во внешних условиях или в эмоциональном отношении субъекта к окружающему миру. Наши результаты подтверждают представление об эмоциогенно обусловленной приспособительной изменчивости диапазона эквивалентности.

Взаимосвязь отражения интервалов времени с величиной диапазона когнитивной эквивалентности у здоровых испытуемых была исследована А.Б. Васильевым [2]. Полученные им данные свидетельствуют о том, что "большему количеству групп при свободной сортировке соответствует тенденция переоценки длительности временных интервалов". Сходные данные получены нами при патологически сниженном эмоциональном фоне. Чувство замедленного течения времени, приводящее к его переоценке, сопровождается сужением диапазона эквивалентности у "синтетиков" и сохранением или усугублением этой тенденции у "аналитиков".

## Выводы

1. При депрессии, независимо от структуры синдрома, информация перерабатывается более дифференцированно. Это наблюдается и на сенсорно-перцептивном уровне (улучшение временной разностной чувствительности), и на уровне мышления (преобладание операций анализа над синтезом). При такой "настройке" когнитивных процессов за единицу времени переживается больше изменений и поэтому кажется, что время тянется дольше, чем обычно. Отсюда жалобы больных на вязкое, замедленное течение времени.

2. Совпадение улучшения временной разностной чувствительности при тревоге различного генеза и эндогенной депрессии может объясняться включением компонента тревоги в структуру любого депрессивного синдрома.

3. Практически сдвиг порогов обнаружения

асинхронности двух зрительных стимулов на фоне поддерживающей терапии антидепрессантами и транквилизаторами может служить объективным критерием успешности проводимого лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бардин К. В. Проблема порогов чувствительности и психофизические методы. - М., 1976.
2. Васильев А. Б. Оценка временных интервалов и диапазон когнитивной эквивалентности // Психологические проблемы индивидуальности. - М., 1984. - Вып. 11. - С. 132 - 134.
3. Веккер Л. М. Психические процессы. - Л., 1981. - Т. 3.
4. Колга В. Возможные миры когнитивных стилей // Когнитивные стили: Тезисы научно-практического семинара. - Таллин, 1986. - С. 32 - 37.
5. Колга В. Дифференциально-психологическое исследование когнитивного стиля и обучаемости: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. - Л., 1976.
6. Нуллер Ю. Л. Аффективные психозы. - Л., 1988.
7. Палей А. И. Соотношение эмоциональных и когнитивных характеристик индивидуальности и их электроэнцефалографические корреляты: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. - М., 1981.
8. Фресс П. Восприятие и оценка времени // Экспериментальная психология / Под ред. П. Фресса и Ж. Пиаже. - М., 1978. - С. 88 - 135.
9. Boulenger Y.-P. et al. Coffeine consumption and anxiety // Psychopharm. Bull. - 1982. - Vol. 18. - P. 53 - 57.
10. Rapaport Y. Coffeine and behavior: relation to psychopathology and underlying mechanisms // Psychopharm. Bull. - 1984. - Vol. 20, N 3. - P. 426 - 430.
11. Stavrakaki Ch., Vargo B. The relationship of anxiety and depression: a review of the literature // Br. J. Psychiat. - 1986. - Vol. 149. - P. 7 - 16.

## SENSE OF TIME IN ANXIETY AND DEPRESSION

M.I. Smolnikova

The ability to recognize two different stimuli in time and cognitive style connected with time perception was investigated in patients with anxious-depressive symptoms and also in healthy volunteers with psychogenous and pharmacological evoked anxiety.

51 patients and 61 healthy persons were investigated. The results show increase of analytical thinking and improvement of ability to recognize nonsynchronism of two stimuli in depression. Change in ability to recognize different stimuli may be used as criterion of recovery.

## КУПИРОВАНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА АНТАГОНИСТАМИ ВОЗБУЖДАЮЩИХ КИНУРЕНИНОВ

В.И. Мельник, В.А. Макарьчук, И.П. Лапин

Ленинградский научно-исследовательский  
психоневрологический институт  
им. В.М. Бехтерева

Перспективность применения препаратов, взаимодействующих с кинуренинами – нейроактивными эндогенными метаболитами аминокислоты триптофан – для купирования алкогольного абстинентного синдрома (ААС) была предсказана в середине 70-х годов [2]. В дальнейшем медленно накапливались экспериментальные факты в пользу этого нового подхода. Введение мышам после отнятия этанола наиболее активных возбуждающих кинуренинов (хинолиновой кислоты и кинуренина) приводило к повышению судорожной готовности и к нарушению поведения [6; 4]. По данным Г.Г. Цхомелидзе и И.В. Рыжова в нашем институте, у больных алкоголизмом есть корреляция между тяжестью симптоматики при ААС и концентрацией кинуренина в плазме крови. Введение длительно алкоголизированным кошкам кинуренина значительно увеличивало предпочтение этанола воде [1]. При острой алкогольной интоксикации мышей и крыс системное и внутримозговое введение кинуренинов оказывало противоположное действие – ослаблялись симптомы интоксикации, что в ряде случаев сопровождалось снижением концентрации этанола в крови [4; 6].

Использование антагонистов возбуждающих кинуренинов при ААС, кроме главной цели – лечения этого состояния, имеет и познавательное значение: по принципу *ex juvantibus* приблизиться к пониманию роли кинуренинов в генезе ААС. При этом мы осознаем, что использованные препараты не являются избирательными антагонистами, обладают многочисленными другими эффектами, из-за чего ограничена их познавательная ценность.

Об эффективности трех (фенибута, финлепсина и конвулекса) из испытанных шести препаратов в купировании ААС ранее сообщалось в литературе. О баклофене, рибоксине и никотинамиде сведений мы не нашли. Сравнительная оценка всех примененных препаратов, выполненная по единым критериям в одном учреждении, представляла самостоятельный ин-

терес. Фенибут, баклофен и конвулекс в эксперименте ослабляют судороги, вызванные кинуренином и хинолиновой кислотой [5]. Рибоксин (инозин) и никотинамид предупреждают на мышах судорожное действие кинуренина [7; 8]. Карбамазепин (финлепсин) уменьшает на крысах ЭЭГ-проявления судорожного действия хинолиновой кислоты [9]. Баклофен по спектру фармакологической активности, в том числе и по антагонизму с возбуждающими кинуренинами, качественно сходен с фенибутом, что дало основание рекомендовать применять его не только в неврологии, но и в психиатрии по тем же показаниям, что и фенибут, то есть как анксиолитический, ноотропный, седативный препарат [4].

### Материал и методика

**Больные.** Лечение проводили в стационаре Челябинского областного наркологического диспансера. Купирование ААС выполняли у 330 больных (250 мужчин и 80 женщин), разделенных на 8 групп по 40 больных (в одной группе, где плацебо, было 50 больных) в соответствии с числом препаратов: плацебо, фенибут, баклофен, конвулекс, финлепсин, рибоксин, никотинамид, сибазон. Данные по последней группе не включены в статью, потому что они еще не до конца обработаны на ЭВМ. Все больные во 2 стадии алкоголизма, средней тяжести. Группы были сформированы так, чтобы не отличались значительно по средним значениям возраста (38 - 43 года), массы тела (68 - 70 кг), средней давности ААС (10 - 13 лет), суточной толерантности (0,5 - 1,0 л водки), длительности предшествующей алкоголизации (6 - 7 суток), длительности трезвого периода до начала купирования (0,5 - 1 сутки), употреблению транквилизаторов в прошлом (12,5 - 18 % больных в группе). Для сравнения эффективности препаратов принципиальное значение имел и тот факт, что до купирования средняя тяжесть ААС в группах была практически одинаковой (22 - 24 балла).

Состояние больных оценивали клинически и с помощью шкалы симптомов, в основу которой положена шкала, использованная в институте им. В.М. Бехтерева [2]. Тяжесть симптомов оценивали по 3-балльной системе: 0 - отсутствие симптома, 1 - слабая и средняя выраженность симптома, 2 - сильная выраженность симптома. Из 33 симптомов, содержащихся в шкале, до начала купирования регулярно отмечали и подвергали в дальнейшем обработ-

ке на ЭВМ в среднем 16 - 19: тремор век, тремор пальцев рук, тремор кончика языка, генерализованный тремор, гиперрефлексия, тяга к опохмелению, отвращение к пище, снижение настроения, астения, тревога, агриппия, гипертензия, тахикардия, сухость во рту, обложенность языка и др. Состояние отмечали и заполняли шкалы 2 раза в сутки. Поэтому динамику симптомов считали в "полусутках".

Дополнительно оценивали депрессию (по Цунгу), тревогу как черту личности и как реактивное состояние (по шкале Спилбергера-Ханина) в первый день купирования ААС и в первый день регресса симптомов ААС.

В крови определяли у всех больных активность трех ферментов: аспартаттрансаминазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамил-трансферазы до и после окончания купирования. Во всех группах значения активности ферментов были близкими к верхним границам нормы. Только в двух группах женщин значения активности гамма-глутамил-трансферазы были несколько выше нормы до купирования и снижались до нормы после купирования. Во всех группах была односторонняя тенденция к снижению активности ферментов после купирования. Нормальные величины активности в наших определениях говорят скорее всего о неповрежденности печени у этих больных, по крайней мере, не до такой степени, когда деструкция клеточных мембран приводит к выводу ферментов в кровоток.

**Препараты.** Больные принимали внутрь 3 или 4 раза в день в течение 8 дней следующие препараты (в скобках суточные дозы в мг): фенибут (2250), баклофен (40), конвулекс (вальпроат натрия, 900), финлепсин (карбамазепин, 800), рибоксин (инозин, 2400), никотинамид (300). В седьмой группе больные получали плацебо в виде внутримышечной инъекции, 10 мл физиологического раствора 3 раза в день. Такая форма плацебо была вынужденной, так как мы не имели для каждого препарата соответствующей фабричной формы плацебо в виде таблеток или драже. Известно, что плацебо-эффекты от парэнтерального плацебо достоверно выше, чем от перорального плацебо. Поэтому вероятно, что в нашей работе плацебо-контроль был выше, чем обычно, и более жестким, чем если бы мы применяли плацебо в форме драже или таблеток.

Результаты наблюдений обрабатывали обычными статистическими методами. Факторный и корреляционный анализ на ЭВМ еще не завершен и послужит материалом для дальнейших публикаций.

Скорость редукции симптомов алкогольного абстинентного синдрома при купировании препаратами с антикинурениновым действием

[illegible]



## Результаты и обсуждение

Как показывает таблица, в контроле (группа плацебо) симптомы ААС исчезают постепенно в течение 8 дней регистрации. Необходимо добавить, что последними редуцируются тремор (все отмеченные выше формы), тахикардия и астения. Это согласуется с ранее сделанными наблюдениями [2], что именно эти симптомы являются наиболее плацебо-резистентными при купировании ААС. Все использованные препараты статистически значимо сокращают продолжительность симптомов ААС (в среднем с 8,9 "полудней", то есть 4,45 дней, до 3 - 4 "полудней"). Этот эффект купирования виден и при подсчете динамики редукции симптомов к концу 3-го "полудня" (см. таблицу). Различия в скорости купирования между отдельными препаратами статистически незначимы. Имеется тенденция к несколько более быстрому купированию финлепсином и конвулексом.

Качественным показателем купирования оказалось "перемещение" тремора (всех зарегистрированных его форм) из симптомов, редуцирующихся последними (в группе плацебо), в симптомы, исчезающие первыми (за 1 или 1,5 дня на фоне всех препаратов). Так как тремор относится к ключевым симптомам ААС, ускорение именно его редукции является, на наш взгляд, важным эффектом купирования. Необходимо подчеркнуть, что в этом отношении новые в купировании ААС препараты: баклофен, рибоксин и никотинамид - не отличались существенно от других, уже известных препаратов. В частности, баклофен не отличался качественно от фенибута. О количественном различии сказать нельзя, так как различие в химической структуре (наличие хлора в баклофене) определяет разную активность, что проявляется в большой разнице равноэффективных доз: в поведенческих опытах на животных в 15 - 25 раз. Различия в фармакокинетике, в частности в эффективных концентрациях в крови у больных, этих двух препаратов нам не известны.

Тяжесть симптомов уменьшалась всеми препаратами примерно одинаково - в среднем в 3,5 - 2,7 раза по балльной оценке начиная с конца первого дня купирования.

Показатели депрессии (по Цунгу) уменьшались в процессе купирования незначительно. Количество баллов реактивной тревоги уменьшалось значимо - в среднем на 30 - 32 % исходного уровня, который был повышен до купирования.

Результаты работы в целом не только расширяют круг препаратов для купирования ААС за счет включения баклофена, рибоксина и никотинамида, но и свидетельствуют в пользу перспективности поиска антиалкогольных средств среди нового класса веществ - антагонистов возбуждающих кинуренинов. Вероятно, что сходным действием будут обладать и антагонисты возбуждающих аминокислот - глутамата и аспартата, которые, как и возбуждающие кинуренины, ухудшают в эксперименте течение синдрома отмены этанола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баскина Н.Ф., Лапин И.П. // Фармакол. и токсикол. - 1982. - № 1. - С. 70 - 76.
2. Бокий И.В., Лапин И.П. Алкогольный абстинентный синдром. - Л.: Медицина, 1976.
3. Лапин И.П. // Аффективные расстройства. - Л., 1988. - С. 92 - 101.
4. Лапин И.П., Мирзаев С., Прахье И.Б., Рыжов И.В. // Фармакология и научно-технический прогресс: Тез. докл. 6 Всесоюзн. съезда фармакологов. - Ташкент, 1988. - С. 213 - 214.
5. Лапин И.П., Рыжов И.В. // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1983. - № 4. - С. 53 - 55.
6. Lapin I.P. // Abstracts of the 32nd Int. Congress on Alcoholism and Drug Dependence (Warsaw). - 1978, - Vol. 1. - P. 40.
7. Lapin I.P. // Epilepsia. - 1981. - Vol. 22. - P. 257 - 265.
8. Lapin I. P. // Neurosci. Biobehav. Rev. - 1983. - Vol. 7. - P. 107 - 118.
9. Vezzani A., Wu H-Q., Tullii M., Samanin R. // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1986. - Vol. 239. - P. 256 - 263.

## MANAGEMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME BY ANTAGONISTS OF EXCITATORY KYNURENINES

Melnik V.I., Makarchuk V.A., Lapin I.P.

Bekhterev Psychoneurological Research Institute,  
Leningrad

### Summary

In 6 groups (each of 30 men and 10 women) of alcoholic patients of the 2nd stage of the disease a treatment (management) of alcohol withdrawal syndrome (AWS) was made during 8 days with the following drugs (day dose in mg): phenibut (beta-phenyl-GABA, 2250), baclofen (chlor-phenibut, 40), sodium valproate (Convulex, 900), carbamazepine (Finlepsin, 800), inosine (Riboxine, 2400), nicotinamide (300). Control patients of a placebo group (40 men and 10 women) received saline, i.m., three times a day. All drugs practically equally (2,5 - 3,5 times) shortened the duration of symptoms of AWS and diminished their severity (2,5 - 2,7 times according to the rating scales). Tremor which disappears among the longest symptoms in control (7th - 8th days), after all treatments disappeared within the first days. Data received show the efficacy of baclofen, inosine and nicotinamide in the treatment of AWS and suggest usefulness of antagonists of the excitatory kynurenines in the treatment of AWS. It seems promising to search antialcohol drugs among that class of compounds.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТИМАЛИНА В ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Н.В. Говорин, В.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков  
Читинский государственный медицинский институт

При несомненных успехах психофармакотерапии в последние годы все более вырисовывается круг форм и вариантов шизофрении, резистентных к традиционно применяемым методам лечения. Преодоление терапевтической резистентности, являясь одной из наиболее важных проблем клинической психиатрии, в настоящее время выделяется в самостоятельную область биологической терапии [17; 4]. Существует много методов и способов преодоления устойчивости к терапии у больных шизофренией [1; 2; 5; 20; 22], но в последние годы накапливаются научные данные об эффективном использовании в преодолении резистентности различных иммуномодуляторов [9; 15; 14; 18].

Отмеченная эффективность, в первую очередь, связана с нормализующим воздействием на нарушения иммунологической реактивности иммуномодулирующих препаратов, которые могут являться одним из факторов формирования толерантности к терапии. Иммунные же механизмы формирования терапевтической резистентности по существу не изучены и представлены в литературе разрозненными сведениями [3; 6; 7; 10; 19; 21]. Известно, что при шизофрении развивается иммунный дефицит, который особенно выражен в случаях сформированной резистентности [8]. Имеется предположение, что причиной снижения функциональной активности Т-клеток может быть недостаточность регулирующего влияния тимусного гуморального фактора на процессы их созревания [12].

Поэтому целью настоящей работы явилось изучение влияния пептида вилочковой железы тималина, являющегося высокоактивным иммуномодулятором [13], на эффективность терапии больных шизофренией, оказавшихся высокорезистентными к психофармакотерапии, а также изучение влияния тималина на некоторые иммунные показатели у этих больных.

Исследование проводили на 44 больных шизофренией, у которых была диагностирована терапевтическая резистентность, 36 из них дополнительно назначали иммуномодулирующую терапию тималином.

На первом этапе лечения шизофрении организм больного насыщали психотропными препаратами (галоперидол 30 - 60 мг, стелазин 40 - 80 мг, триседил 10 - 25 мг, амиттриптилин 300 - 350 мг в сутки и др.), которые подбирали строго индивидуально и в зависимости от особенностей клинической картины заболевания. Терапевтическая резистентность квалифицировалась в тех случаях, когда на протяжении 2-х и более месяцев при проведении адекватно подобранной дифференцированной психофармакотерапии отсутствовал эффект [16]. Возраст больных составил от 18 до 52 лет, средний - 36,7 лет; больных мужского пола было 40, женского - 4. При этом число страдающих параноидной шизофренией с непрерывным течением составило 21, приступообразно-прогредиентной - 17, юношеской злокачественной - 4, вялотекущей - 2 человека. По ведущему психопатологическому синдрому больные были распределены следующим образом: шизоаффективный - 6, шизомааниакальный - 2, шизодепрессивный - 4, гебефренический - 3, параноидный бредовый - 11, параноидный с синдромом психического автоматизма - 15, парафренический - 4, синдром вербального галлюциноза - 2, кататонно-галлюцинаторный - 2, сенестопсихопатический - 1. Больные были разбиты на две группы: основную и контрольную. В основной группе (26 человек) лечение проводили с тималином, в контрольной (18 человек) с плацебо.

Тималин назначали больным, обнаружившим резистентность к психофармакотерапии, в дозе 30 мг в/м через день в течение 3 - 4 недель. Подобная формула введения препарата была определена нами в процессе предварительного изучения действия тималина у психически больных. В процессе использования препарата психотропная терапия у больных не менялась.

Эффективность терапии оценивали клинически с использованием обобщенной шкалы выраженности психоза в динамике [11], а также международной краткой шкалы динамики психического состояния BPRS по Overall и Trahan в модификации ВЦПЗ. Кроме того, проводился лабораторный контроль за лечением, включающий изучение показателей клеточного иммунитета по результатам розеткообразования и показателей противомозговых антител (ПМА) в сыворотке крови, исследуемых методом иммуноферментного анализа (ELIZA).

Спустя 3 недели после начала лечения с тималином и плацебо были получены следующие результаты. В основной группе из 26 человек у 23 отмечено

улучшение, причем у 21 больного терапевтический эффект оценен как значительный, что составило 80,7 %. У 2-х больных с непрерывным течением параноидной шизофрении отмечено обострение галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Одновременно в контрольной группе значительное улучшение отмечено только у 2-х больных (11 %), незначительное – у 4-х (22,2 %), отсутствие всякого эффекта у 9 больных (50 %), ухудшение в состоянии здоровья наблюдали у 3-х человек (16,7 %). Различия в эффективности терапии оказались статистически достоверными по критерию Стьюдента ( $p = 0,01$ ). В последующем у 10 больных из контрольной группы, где не был получен положительный терапевтический эффект, было проведено дополнительное лечение с тималином, и у 6 больных (60 %) получено значительное улучшение психического состояния. Всего предлагаемым способом было проведено 36 курсов терапии с применением тималина длительностью 3 – 7 недель и 18 курсов плацебо длительностью 3 – 6 недель.

Изучение влияния тималина на клинические проявления у больных шизофренией показало, что действие препарата иногда проявлялось уже через несколько дней и было максимальным к концу 2-й – началу 3-й недели с момента назначения. Эффективность тималина в значительно большей степени проявлялась при наличии у больных вялости, явлений апатической депрессии, наличия рудиментарной кататонической симптоматики, т.е. наиболее ранний терапевтический эффект действия тималина был психостимулирующий. В последующем действие тималина в комбинации с психотропными средствами выявлялось на депрессивно-параноидную, кататонно-галлюцинаторную и даже сенесто-ипохондрическую симптоматику. В ряде случаев на фоне приема тималина у больных удалось оборвать явления вербального галлюциноза, хотя в то же время у 2-х больных обострение психопатологической симптоматики в период приема тималина проявлялось именно усилением галлюцинаторных переживаний. Особо следует отметить клинически выраженный эффект тималина на экстрапирамидные расстройства у больных с резистентной шизофренией, что позволяло в некоторых случаях снижать дозы корректоров.

Действие тималина на клинические особенности резистентности позволило выявить некоторое своеобразие его влияния в зависимости от тех факторов, которые главным образом, по нашему мнению, определяли толерантность к терапии. Так, в тех

случаях, где резистентность расценивалась как вторичная (фармакогенная), эффективность использования тималина была значительно выше. Кроме того, в группе больных, где резистентность в основном определялась вследствие наличия "патологической почвы", действие тималина всегда оказывало психостимулирующий эффект с устранением явлений нейролепсии, и затем уже выявлялся эффект на продуктивные расстройства. В меньшей степени тималин в комбинации с психотропными средствами оказывал действие на резистентные состояния, обусловленные высокой прогрессивностью шизофренического процесса, например, при юношеской шизофрении, где клинически заметным было влияние препарата только на гипозергические состояния.

Проводимый в процессе исследования анализ динамики иммунологических параметров показал, что присоединение тималина к психотропной терапии способствовало практически во всех случаях значительному улучшению иммунологических показателей у больных, обнаруживших резистентность. В первую очередь это касалось показателей клеточного иммунитета. В процессе лечения тималином у ряда больных уже через 3 - 4 инъекции препарата наблюдалось восстановление функциональной активности Т-лимфоцитов и устранение явлений иммунного дефицита. Так, если до применения тималина показатель Т-активных лимфоцитов составил в среднем  $7,4 \pm 0,9 \%$ , то после проведенного лечения он был  $21,6 \pm 3,2 \%$  ( $p < 0,001$ , показатель процентного содержания Т-активных лимфоцитов в группе здоровых составил  $23,0 \pm 1,7 \%$ ). К концу курса лечения тималином полное восстановление показателей клеточного иммунитета наблюдалось у 90 % больных. Скорость устранения иммунного дефицита, как правило, находилась в прямой зависимости от клинического эффекта. У больных контрольной группы положительной динамики в показателях Т-активных лимфоцитов не происходило.

Полученные нами данные по содержанию ПМА в сыворотке крови показали, что у больных с затяжным течением заболевания отмечается генерализация высокой концентрации ПМА к изучаемым участкам мозга (кора, хвостатое ядро, гипоталамус, таламус), чем эта группа больных высокодостоверно отличалась от больных с острой шизофренией. Кроме того, у больных с так называемой "эндогенной" резистентностью определялось более высокое содержание ПМА к хвостатому ядру в отличие от двух других групп больных с терапевтической резистентности.

тью. Включение тималина в терапию вызывало снижение содержания ПМА в сыворотке крови у резистентных больных и, в первую очередь, по отношению к коре и гипоталамусу, в меньшей степени - к хвостатому ядру. Так, если содержание ПМА по отношению к коре головного мозга у больных с резистентной шизофренией составило в среднем  $0,036 \pm 0,012$  мкг/0,1 мл сыворотки, то после проведенного лечения с тималином этот показатель достоверно ( $p < 0,01$ ) снизился и составлял  $0,0092 \pm 0,0026$  мкг/0,1 мл. Содержание ПМА по отношению к гипоталамусу до применения тималина и после лечения составило  $0,041 \pm 0,010$  и  $0,017 \pm 0,006$  мкг/0,1 мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Достоверной разницы в содержании ПМА по отношению к хвостатому ядру в процессе терапии иммуномодулятором не происходило. Исходное содержание ПМА во всем изучаемом участке мозга в группе изучаемых больных было высокодостоверно больше, чем в контроле.

Таким образом, выявленная положительная динамика иммунологических показателей в процессе лечения тималином показала высокие возможности иммунокоррекции изучаемого препарата у резистентных больных. Устранение иммунных нарушений у больных, обнаруживших терапевтическую резистентность, с помощью пептида вилочковой железы тималина помогает преодолевать толерантность к психотропным препаратам и достигать значительного терапевтического эффекта, а также демонстрирует значение нарушений иммунного гомеостаза в механизмах формирования резистентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я. // Ж. невропат. и психиатрии. - 1979. - № 9. - С. 1387 - 1394.
2. Авруцкий Г.Я., Алликметс Л.Х., Жарковский А.М. и др. // Ж. невропат. и психиатрии. - 1984. - № 8. - С. 1213 - 1220.
3. Башарова Л.А. Антитела к нейротропным средствам - получение и иммунофармакологическое исследование: Дис. ... канд. биол. наук. - М., 1982.
4. Беляков А.В. Клиника и лечение состояний, резистентных к терапии, у больных параноидной шизофренией: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1985.



5. Вовин Р.Я. // Терапевтическая резистентность при шизофрении. - Л., 1975. - С. 5 - 12.
6. Гилядова Л.А. // Ж. невропат. и психиатрии. - 1970. - № 10. - С. 1862 - 1867.
7. Гладышев О.А. Затяжные депрессивные состояния при приступообразно-прогредиентной шизофрении (клинико-иммунологический и терапевтический аспекты): Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1987.
8. Говорин Н.В. // Геохимическое окружение и проблемы здоровья в зонах нового экологического освоения. - Чита, 1988. - С. 124 - 126.
9. Голодец Р.Г., МаксUTOва А.Л., Авербах Я.К. // Вопросы психофармакотерапии. - М., 1984. - С. 128 - 133.
10. Домашнева И.В., Минсклер Э.И., Пантелеева Г.П. и др. // Вопросы психоневрологии. - Баку, 1982. - С. 114 - 118.
11. Зайцев С.Г. // Вопросы психофармакотерапии. - М., 1984. - С. 20 - 28.
12. Лосева Т.М. // Ж. невропат. и психиатрии. - 1982. - № 5. - С. 707 - 710.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1987. - Т. 2. - С. 171.
14. Михеева Т.В., Секирина Т.П., Абрамова Л.И. и др. // Ж. невропат. и психиатрии. - 1987. - № 1. - С. 109 - 113.
15. Мосолов С.Н., Зайцев С.Г. // Актуальные проблемы клиники, лечения и социальной реабилитации психически больных. - М., 1982. - С. 190 - 193.
16. Недува А.А. // Вопросы психофармакотерапии. - М., 1984. - С. 109 - 116.
17. Недува А.А. // Ж. невропат. и психиатрии. - 1986. - № 3. - С. 424 - 428.
18. Семенов С.Ф., Голодец Р.Г., Авруцкий Г.Я. и др. // Ж. невропат. и психиатрии. - 1988. - № 1. - С. 100 - 107.
19. Тоомаспозг Л.Ю. О роли клеточного иммунитета в патогенезе шизофрении (клинико-иммунологическое исследование): Дисс. ... канд. мед. наук. - Тарту, 1982.
20. Хвиливицкий Т.Я. // Терапевтическая резистентность при шизофрении. - Л., 1975. - С. 13 - 22.
21. Aboudar M., Lemoine P. // Encephale. - 1986. - Т. 12, N 5. - P. 269 - 271.
22. Hollister L.E., Rim D.Y. // Amer. J. Psychiat. - 1982. - Vol. 11. - P. 1466 - 1468.

THE CLINICAL ASPECTS OF USING TIMALIN  
IN SCIZOPHRENIC PATIENTS  
WITH THERAPEUTIC RESISTANCE

N.V. Govorin, D.I. Kuznik, N.N. Tšõbikov

The authors draw a conclusion that the use of Timalin enables to raise the effectivity of neuroleptics in therapeutically resistant schizophrenic patients.

## КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСЕПИНА

Т.К. Аган, М.М. Саарма

Кафедра психиатрии Тартуского университета  
Тартуская психиатрическая клиника

Цель настоящего исследования - изучение клинико-нейрофизиологического действия доксепина у больных с депрессивными состояниями. Исследования проводились на депрессивных больных, находившихся на стационарном лечении в Тартуской психиатрической клинике (клиническая база кафедры психиатрии Тартуского университета).

Курс лечения доксепином проводили на 24 больных с различными депрессивными состояниями, из них 4 мужчин и 20 женщин (см. табл. 1). Средний возраст исследованных больных 51 год (23 - 65). Длительность заболевания в среднем 4,5 лет (от 2 месяцев до 16 лет). Количество госпитализаций в среднем 3,3 (1 - 11). Средняя длительность настоящего приступа болезни 4 месяца (1 - 12). Исследованный контингент распределился по диагнозам: инволюционная меланхолия - 9, депрессивный невроз - 8, маниакально-депрессивный психоз, депрессивная фаза - 4, психогенное развитие - 2 и инволюционная ипохондрия - 1 больной. У исследованных больных фиксировали следующие варианты депрессивного синдрома: тревожно-депрессивный - 9, ипохондрическая депрессия - 8, заторможенная депрессия - 3, астено-депрессивный - 2, истеро-депрессивный - 1 и фобическая депрессия - 1 больной.

Курс лечения доксепином продолжался 6 недель. До начала лечения проводили неделю без лечения для нейтрализации влияния предыдущей терапии. Лечение началось с суточной дозы 75 мг на ночь, в дальнейшем доза доксепина по надобности понижалась или постепенно повышалась до наступления терапевтического эффекта, притом максимальная суточная доза лекарства, примененная нами, составляла 225 мг. Средняя суточная доза лекарства у исследованных больных была 166 мг (25 - 225 мг). После проведения 6-недельного курса лечения больных оставили на одну неделю без лекарств с целью

исследования стабильности достигнутого терапевтического эффекта.

Таблица 1

Клиническая характеристика депрессивных больных, леченных доксепином

Показатель	Количество больных
Количество больных	24
мужчины	4
женщины	20
Возраст больных	51 (23-65)
Длительн. заболев. (в месяцах)	55 (2-192)
Количество госпитализ.	3,3 (1-11)
Диагноз:	
инволюционная меланхолия	9
депрессивный невроз	8
МДП	4
психогенное развитие	2
инволюционная ипохондрия	1
Синдром:	
тревожно-депрессивный	9
ипохондрическая депрессия	8
заторможенная депрессия	3
астено-депрессивный	2
истеро-депрессивный	1
фобическая депрессия	1

Терапевтическая эффективность доксепина оценивалась при помощи постоянного клинического наблюдения. Для объективизации динамики клинического состояния больных использовались клинические шкалы: Тартуская общая психиатрическая шкала, шкала для оценки психиатрической симптоматики АМП и шкала для депрессивных состояний Гамильтона. По Тартуской общей психиатрической шкале состояние исследованных больных оценивалось до начала курса лечения доксепином и в конце его. Шкала АМП заполнялась до лечения, в конце первой, третьей и шестой недель курсового применения доксепина. Шкалу Гамильтона заполняли до лечения, в дальнейшем на 3, 7, 14, 21, 28, 35 и 42 день курса доксепина, а также в конце недели после окончания лечения. Наряду с суммой шкалы АМП оценивалась динамика изменений в отдельных функциях психики.

Наряду с суммой шкалы Гамильтона на основе той же шкалы оценивалась динамика редукции отдельных компонентов депрессивной симптоматики.

Для изучения нейрофизиологического воздействия доксепина использовалась Тартуская тест-батарея. Она состоит из опыта с запоминанием, теста оперативной памяти, ассоциативного эксперимента, теста со сложением, корректурного теста и опыта с моторным рефлексом. Данный комплекс методов исследования высшей нервной деятельности позволяет всесторонне оценить функциональное состояние центральной нервной системы, включая функции второй и первой сигнальной системы и их взаимодействие. Заодно примененный комплекс методов позволяет характеризовать состояние возбудительного процесса, внутреннего торможения и подвижности нервных процессов.

Изменения средних величин клинических шкал свидетельствуют о заметной терапевтической антидепрессивной активности доксепина. Средняя оценка состояния больных на основе Тартуской общей психиатрической шкалы повышалась в ходе курсового применения лекарства с 1,7 до 3,6 ( $t = 7,40$ ;  $p < 0,01$ ). Суммарная оценка шкалы АМП понижалась в ходе лечения с 33,9 до 15,4 ( $t = 7,96$ ;  $p < 0,01$ ) и шкалы Гамильтона - с 25,2 до 10,4 ( $t = 9,39$ ;  $p < 0,01$ ).

Суммарная оценка клинических шкал указывает на достаточно высокую антидепрессивную активность препарата. Распределение оценок Тартуской общей психиатрической шкалы (см. табл. 2) показывает, что до начала лечения лишь у 25 % из леченых больных обнаруживались значительные нарушения психической деятельности (оценка 1). В результате проведения курса доксепина практического выздоровления (оценка 5) удалось добиться только у 17 % леченых депрессивных больных и значительного улучшения клинического состояния (оценка 4) у 62 %. В совокупности 79 % хорошей ремиссии свидетельствуют об учитываемой антидепрессивной эффективности препарата.

Динамика суммарной оценки шкалы АМП (см. табл. 3) показывает, что заметное улучшение клинического состояния леченых больных имело место в ходе первой недели курсового применения доксепина и в ходе продолжения курса лечения углублялось. Что касается динамики отдельных функций психики, то только в эмоциональной сфере наблюдается улучшение с самого начала курса лечения. Значительное улучшение в волевой сфере, а также ослабление на-

рушений мышления по форме и содержанию обнаруживается только в конце проведенного лечения. На функции памяти и восприятия доксепин оказывает лишь незначительное терапевтическое действие.

Таблица 2

Оценки Тартуской общей психиатрической шкалы до начала и в конце лечения доксепином

Оценка шкалы	До лечения	В конце лечения
5	—	4 (17 %)
4	1 (4 %)	15 (62 %)
3	5 (21 %)	4 (17 %)
2	12 (50 %)	—
1	6 (25 %)	1 (4 %)
0	—	—

Динамика суммарной оценки шкалы Гамильтона (см. табл. 4) указывает на значительное угнетение депрессивной симптоматики к третьему дню курса лечения доксепином. Улучшение продолжается до конца курса лечения, и лишь незначительное ухудшение состояния обнаруживается в течение недели после лечения, когда больные лекарства не получали. Из 24 больных, леченных доксепином, у 9 наблюдалось ухудшение состояния, у 11 клиническое состояние не изменялось и у 4 больных имело место улучшение состояния.

Из отдельных компонентов депрессивной симптоматики (см. табл. 4) с самого начала курсового применения доксепина ослабевают расстройства сна и улучшается настроение. Со второй недели лечения уменьшаются заторможенность и тревога, а соматизация и ипохондрия угнетаются лишь в конце курса лечения. В течение последней (шестой) недели лечения у ряда больных усиливалась тревога и понижалось настроение, так как они знали об окончании курса лечения и боялись этого (из-за отсутствия плацебо не удалось провести плавную замену лечения доксепином другими средствами). Наиболее выраженными в ходе лечения доксепином являются уменьшение расстройств сна, улучшение настроения, ослабление тревоги и уменьшение заторможенности.

С целью уточнения нейрофизиологического влияния доксепина были проведены исследования высшей

Таблица 3

Динамика суммы шкалы АМП и функций психики в ходе лечения доксепином

Дни курса	Сумма АМП		Сознание	Память	Мысл. по форме		Мысл. по сод.		Восприят.	Эмоц. сфера		Волевая сфера					
	средн.	t	p<	средн.	t	средн.	t	средн.	t	средн.	t	средн.	t				
До лечения	33,9			0,03		0,5		0,3		0,1		0,01		0,6		0,2	
7-й день	28,6	2,27	0,05	0,02	0,63	0,4	0,34	0,2	0,26	0,1	0,31	0	1,75	0,5	2,43	0,2	1
21-й день	22,4	5,12	0,01	0,02	0,63	0,4	1,02	0,2	2,06	0,1	1,19	0	1,75	0,4	4,61	0,2	1,38
42-й день	15,4	7,96	0,01	0,01	1,27	0,3	1,88	0,2	2,33	0,08	2,26	0	1,75	0,2	6,97	0,1	4,32

Таблица 4

Динамика суммы шкалы Гамильтона и компонентов депрессивной симптоматики  
в ходе лечения доксепином

Дни курса	Сумма Гамильтона				Компоненты депрессивной симптоматики											
					настрое- ние		затормож.		тревога		соматиза- ция		ипохонд- рия		расстр. сна	
	ср.	t	p	<	ср.	t	ср.	t	ср.	t	ср.	t	ср.	t	ср.	t
До лечения	25,2				1,2		1,3		0,8		0,7		1,0		1,2	
3-й день	21,5	2,34	0,05		1,0	2,24	1,2	0,77	0,7	0,98	0,6	0,35	1,0	0	0,8	2,95
7-й день	19,8	3,44	0,01		1,0	2,52	1,2	1,05	0,6	1,79	0,6	0,70	1,0	0,15	0,7	3,49
14-й день	16,3	5,28	0,01		0,7	4,49	1,0	2,44	0,5	3,04	0,5	1,71	0,9	0,65	0,6	4,34
21-й день	14,5	6,36	0,01		0,7	4,54	0,9	2,71	0,5	3,14	0,4	2,20	0,8	0,83	0,4	5,75
28-й день	11,9	9,53	0,01		0,5	5,54	0,8	3,57	0,3	5,62	0,3	3,19	0,8	1,08	0,3	7,53
35-й день	10,0	11,36	0,01		0,4	7,64	0,7	4,09	0,3	5,96	0,3	3,31	0,6	1,65	0,2	9,27
42-й день	10,4	9,39	0,01		0,5	5,71	0,7	4,59	0,3	4,90	0,4	3,06	0,6	2,08	0,2	8,88
через не- делю после лечения	12,5	6,89	0,01		0,6	4,82	0,8	3,64	0,4	3,73	0,4	2,55	0,6	1,44	0,3	6,90



нервной деятельности при помощи Тартуской тест-батарей (см. табл. 5). Влияние доксепина на функции центральной нервной системы является скромным. Лишь в некоторых функциях под влиянием доксепина наблюдается некоторое улучшение. Тенденция к усилению возбудительного процесса обнаруживается в замыкательной деятельности второй сигнальной системы (уменьшение латентного периода в опыте с запоминанием), в автоматизированных связях второй сигнальной системы (увеличение разницы обеих половин теста со сложением в пользу первой половины) и во взаимодействии сигнальных систем (уменьшение времени решения корректурного теста). Также отмечается улучшение подвижности нервных процессов в старых связях второй сигнальной системы (уменьшение отклонения латентных периодов в первой половине ассоциативного эксперимента). Зато внутреннее торможение в замыкательной деятельности второй сигнальной системы в течение первой недели лечения даже ухудшилось (увеличение индекса оперативных неадекватных повторений в тесте оперативной памяти).

Таблица 5

Динамика высшей нервной деятельности в ходе лечения доксепином

Показатель	Дни курса лечения				Макс. сдвиг	
	До курса	7-й день	21-й день	42-й день	t	p <
1	2	3	4	5	6	7
<b>Опыт с запоминанием</b>						
Индекс памяти	7,5	7,8	7,6	7,8	0,56	1
Инд. неадекв. повтор.	0,4	0,5	0,4	0,4	0,35	1
Время на одно слово	3,0	3,1	3,0	3,4	1,36	0,5
Откл. времени	0,6	0,7	0,7	0,6	1,20	0,5
Латентный период	1,3	1,4	1,3	1,1	1,41	0,2
Отклон. лат. пер.	0,2	0,3	0,3	0,2	1,06	0,5

1	2	3	4	5	6	7
<b>Тест оператив. памяти</b>						
Время непоср.						
повт.	6,6	7,0	7,1	7,0	0,74	0,5
Откл. врем.						
непоср. повт.	0,2	0,3	0,3	0,3	1,19	0,5
Непосредств.						
инд. пам.	11,9	12,0	12,0	12,0	1,18	0,5
Инд. непоср.						
неадекв. повт.	0,01	0	0	0	0,76	0,5
Время операт.						
повтор.	12,4	12,5	11,9	11,6	0,45	1
Отклон. време-						
ни опер. повт.	1,0	1,0	0,7	1,0	1,08	0,5
Инд. операт.						
памяти	8,3	7,2	8,3	8,9	1,12	0,5
Инд. опер. не-						
адекв. повтор.	0,4	0,9	0,5	0,5	1,36	0,2
Диффер. инд-ов						
памяти	3,6	4,8	3,7	3,1	1,19	0,5
<b>Ассоциативный экспер.</b>						
Латент. пер.						
I пол.	2,2	1,9	1,9	1,9	1,16	0,5
Отклон. лат.						
пер. I пол.	0,9	0,7	0,6	0,6	1,62	0,2
Латент. пер.						
II пол.	2,1	2,0	2,0	2,0	0,45	1
Отклон. лат.						
пер. II пол.	0,8	0,7	0,6	0,7	0,69	0,5
Латентный пер.	2,1	2,0	1,9	2,0	0,77	0,5
Отклон. лат.						
пер.	0,8	0,8	0,6	0,7	1,13	0,5
Кол-во неадекв.						
отв.	0,4	0,3	0,3	0,4	0,26	1
<b>Тест со сложением</b>						
Кол-во действий	9,3	9,6	10,2	10,2	0,68	0,5
Откл. кол-ва						
действ.	1,0	0,9	1,0	1,0	0,62	0,5
Разница II и						
I пол.	-0,6	-0,5	-1,9	-3,0	2,14	0,05
Кол-во ошибок	1,2	1,3	1,4	1,2	0,17	1
<b>Корректирующий тест</b>						
Время	18,5	16,6	17,6	16,6	1,32	0,2
Кол-во ошибок	0,3	0,4	0,4	0,4	0,44	1

1	2	3	4	5	6	7
<b>Опыт с моторным рефл.</b>						
Лат. пер.						
I пол.	0,66	0,68	0,56	0,56	0,63	0,5
Откл. лат. пер.						
I пол.	0,10	0,10	0,09	0,12	0,44	1
Лат. пер.						
II пол.	0,72	0,71	0,66	0,67	0,66	1
Откл. лат. пер.						
II пол.	0,09	0,09	0,08	0,09	0,54	1
Кол-во расторм.						
диффер.	0,4	0,3	0,2	0,2	1,24	0,5

С целью уточнения дополнительных дифференцированных показаний к применению доксепина мы сравнивали нейрофизиологические показатели до начала лечения в зависимости от его терапевтического эффекта (см. табл. 6). Как видно из представленных данных, функциональное состояние возбудительного процесса и внутреннего торможения на эффективность курсового применения доксепина влияния не оказывает. Зато у больных с менее значительными нарушениями подвижности нервных процессов в функциях второй сигнальной системы можно ожидать наиболее выраженных терапевтических эффектов.

Клинические наблюдения показывают, что доксепин является антидепрессантом с седативным компонентом действия. Клиническими показаниями к применению лекарства служат, наряду с понижением настроения, наличие тревоги, внутреннего напряжения и заметные расстройства сна. Доксепин можно применять в лечении больных как эндогенными, так и экзогенными депрессиями. Уже в начале курсового применения лекарства обнаруживаются ослабление расстройств сна, повышение угнетенного настроения и угнетение внутренней тревоги. Успокоение не сопровождается неприятным чувством вялости, а наоборот, его сопровождает желание и возможность заниматься делами, не требующими особой концентрации внимания (напр., вязание).

Осложнения от курсового применения доксепина обнаруживаются довольно редко и в основном не являются тяжелыми. У 4 больных во второй половине курса лечения появились незначительная слабость и легкие ортостатические явления. У одной больной лечение было прервано из-за ухудшения показателей

функциональных проб печени, а у одной больной - из-за углубления внутренней тревоги и депрессии до опасности возникновения состояния меланхолического раптуса.

Таблица 6

Показатели высшей нервной деятельности  
до курсового применения доксемина  
в зависимости от эффективности лечения

Показатель	Благо- приятный эффект	Неблаго- приятный эффект	t	p <
1	2	3	4	5
<b>Опыт с запоминанием</b>				
Индекс памяти	7,7	7,4	0,57	1
Инд. неадекв.				
повтор.	0,5	0,4	0,54	1
Время на одно слово	2,0	3,0	0,11	1
Отклон. времени	0,6	0,7	0,66	1
Латентный период	1,2	1,3	0,49	1
Отклон. лат. пер.	0,2	0,3	0,95	0,5
<b>Тест оперативной памяти</b>				
Время непоср. повт.	6,1	6,9	1,16	0,5
Отклон. врем. не-				
поср. повт.	0,1	0,3	2,82	0,01
Непоср. инд.				
памяти	12,0	11,9	1,23	0,5
Инд. непоср.				
неадекв. повт.	0	0	0	1
Время операт.				
повтор.	11,2	13,4	0,74	0,5
Отклон. времени				
опер. повт.	0,8	1,1	1,21	0,5
Инд. операт.				
памяти	8,1	8,4	0,28	1
Инд. операт.				
неадекв. повт.	0,7	0,2	1,75	0,1
Диффер. инд-ов				
памяти	3,9	3,4	0,38	1
<b>Ассоциативный экспер.</b>				
Латентный пер.				
I пол.	2,2	2,1	0,32	1
Отклон. лат. пер.				
I пол.	0,8	0,9	0,33	1

	1	2	3	4	5
Латент. пер.					
II пол.	1,7	2,4	1,14	0,5	
Отклон. лат. пер.					
II пол.	0,8	0,7	0,39	1	
Латентный пер.	2,1	2,1	0,80	0,5	
Отклон. лат. пер.	0,8	0,8	0,12	1	
Кол-во неадекв. отв.	0,3	0,4	0,35	1	
Тест со сложением					
Кол-во действий	9,1	9,5	0,17	1	
Отклон. кол-ва действий	0,8	1,1	1,50	0,2	
Разница II и I пол.	-0,4	-0,8	0,34	1	
Кол-во ошибок	1,3	1,2	0,12	1	
Корректируемый тест					
Время	18,2	18,7	0,19	1	
Кол-во ошибок	0,5	0,2	0,87	0,5	
Опыт с моторным рефл.					
Лат. пер. I пол.	0,64	0,67	0,22	1	
Отклон. лат. пер.					
I пол.	0,06	0,13	1,15	0,5	
Лат. пер. II пол.	0,82	0,72	0,78	0,5	
Откл. лат. пер.					
II пол.	0,09	0,09	0,08	1	
Кол-во расторм. диффер.	0,2	0,4	0,69	0,5	

В итоге можно сказать, что доксепин, по нашим данным, обладает умеренным антидепрессивным терапевтическим эффектом и оказывает влияние только на чистую депрессивную симптоматику, т.е. при ипохондрии и соматических проявлениях депрессивной симптоматики его воздействие оказывается относительно скромным. При эндогенной депрессии (депрессивная фаза маниакально-депрессивного психоза и инволюционная меланхолия) нужно более длительное, чем шестинедельное, применение препарата - в таких случаях неделя без применения лекарства показала, что депрессивная симптоматика восстанавливается. Препарат хорошо переносится больными. Его применение показано при легких и умеренных депрессивных состояниях, в первую очередь с экзогенным генезом.

# THE CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANTIDEPRESSIVE EFFECT OF DOXEPINE

T. Agan, M. Saarma

## Summary

The clinical and neurophysiological effects of the antidepressant doxepine were investigated on 24 depressive patients during 6-week treatment. The dynamics of the clinical state of the patients were registered by means of the Tartu general psychiatric scale, the scale of AMP for psychiatric symptoms and the Hamilton scale for depressive states. The average daily dose of doxepine was 166 mg (25 - 225 mg). The results of our investigations show that doxepine has moderate antidepressive effect with the sedative component of action. The main therapeutic changes of clinical state include diminishing such symptoms as depression, anxiety, psychic tension and insomnia. The changes in the higher nervous activity are poor and include tendency of improvement of the state of excitatory process in the functions of the second signaling system and of the interaction of the two signaling systems.

## КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ БУТРИПТИЛИНА

М. М. Саарма

Кафедра психиатрии Тартуского университета

Цель настоящего исследования – изучение клинико-нейрофизиологического действия бутриптилина у больных с депрессивными состояниями. Исследования проводились на депрессивных больных, находившихся на стационарном лечении в Тартуской психиатрической клинике (клиническая база кафедры психиатрии Тартуского университета).

Курс лечения бутриптилином проводили на 37 больных с различными депрессивными состояниями (36 женщин и 1 мужчина). Средний возраст исследованных больных 47 лет (23 – 72). Длительность заболевания в среднем 2,8 года (от 1 месяца до 15 лет), количество госпитализаций 2,1 (1 – 7). Исследованный контингент распределился по диагнозам: инволюционная меланхолия – 12, депрессивный невроз – 11, реактивный депрессивный психоз – 4, депрессия на почве артериосклероза головного мозга – 2, ипохондрический невроз – 2, депрессивная фаза маниакально-депрессивного психоза – 1, неврастения – 1, истерическая психопатия с депрессивной декомпенсацией – 1, психогенное развитие – 1, психогенная реакция – 1 и соматогенное неврозоподобное состояние – 1 больной. У исследованных больных наблюдались следующие варианты депрессивного синдрома: ипохондрическая депрессия – 15, заторможенная депрессия – 11, тревожная депрессия – 8 и астено-депрессивный синдром – 3 больных.

Весь период наблюдений продолжался 57 дней. В течение первой недели больные получали плацебо с целью нейтрализовать эффект предыдущей терапии. Последовал курс лечения бутриптилином продолжительностью 42 дня. Начальная суточная доза составляла 50 мг, к концу третьей недели она постепенно повышалась до 200 мг и оставалась на этом уровне до конца лечения. У больных депрессивным неврозом дозы лекарства не превышали 75–100 мг, при эндогенной депрессии для получения терапевтического эффекта применялись более высокие дозы бутриптилина. Средняя суточная доза лекарства была 110 мг. По окончании применения бутриптилина

последовала неделя применения плацебо для выявления стабильности достигнутого эффекта.

Терапевтическая эффективность бутриптилина оценивалась при помощи постоянного клинического наблюдения больных. Для объективизации оценки состояния исследованных больных применялась Тартуская общая психиатрическая шкала, и помощи которой состояние больных оценивалось до начала курса лечения бутриптилином и в конце его. Динамика клинического состояния больных оценивалась при помощи следующих клинических оценочных шкал: Тартуская шкала оценки выраженности психической симптоматики, краткая психиатрическая шкала оценки состояния больных (БПРС) и шкала для оценки психиатрической симптоматики АМП. Они заполнялись до начала, в конце первой, третьей и шестой недели курсового применения бутриптилина, а также в конце последней плацебо-недели. Наряду с суммой шкалы АМП оценивалась динамика изменений в отдельных функциях психики. Для оценки динамики депрессивной симптоматики применялась шкала для депрессивных состояний Гамильтона, которая заполнялась в начале наблюдений и в начале курса лечения, в дальнейшем на 3, 7, 14, 21, 28, 35 и 42 дни курсового применения бутриптилина, а также в конце последней плацебо-недели. Наряду с суммой шкалы Гамильтона на основе той же самой шкалы оценивалась динамика редукции отдельных компонентов депрессивной симптоматики.

Для изучения нейрофизиологического действия бутриптилина использовалась Тартуская тест-батарея. Она состоит из теста оперативной памяти, опыта с запоминанием, ассоциативного эксперимента, теста со сложением, корректурного теста и опыта с моторным рефлексом. Из вегетативных функций регистрировались частота пульса, частота дыхания и кровяное давление (систолическое, диастолическое и пульсовое). Данный комплекс методов исследования высшей нервной деятельности позволяет всесторонне оценить функциональное состояние центральной нервной системы, включая функции второй и первой сигнальной систем и их взаимодействие. Заодно примененный комплекс методов характеризует состояние возбудительного процесса, внутреннего торможения и подвижности нервных процессов. Путем регистрации вегетативных функций характеризуется тонус вегетативной нервной системы. Исследование высшей нервной деятельности проводилось в начале курса лечения и в конце первой, третьей и шестой недели, т.е. в конце курсового



Таблица 1

Динамика клинического состояния больных в ходе лечения бутриптилином  
по суммарным оценкам применения клинических шкал

Дни курса лечения	Клинические шкалы									
	Тартуск. общ.		Тартуск. клин.		БПРС		АМП		Гамильтона	
	Средн.	t	Сумма	t	Сумма	t	Сумма	t	Сумма	t
До лечения	1,1		15,0		38,4		38,1		23,6	
7-й день			12,3	3,80	35,6	3,02	32,5	2,99	16,7	4,64
21-й день			10,0	6,64	34,1	4,36	28,7	5,02	14,9	9,48
42-й день	3,6	14,73	8,1	8,45	31,9	5,70	22,3	7,48	11,4	11,94
Через неделю после лечения			8,5	7,19	32,0	5,80	24,2	5,80	12,3	8,59

применения бутриптилина.

Динамика суммарных оценок клинических шкал представлена в таблице 1. По всем примененным клиническим шкалам заметное улучшение клинического состояния исследованных больных обнаруживается уже в конце первой недели применения бутриптилина. В ходе дальнейшего лечения на основе всех шкал улучшение состояния продолжается, а в течение последней плацебо-недели имеет место лишь незначительное ухудшение состояния. Приведенные данные свидетельствуют о значительной антидепрессивной активности бутриптилина.

Средняя оценка Тартуской общей психиатрической шкалы за курс лечения бутриптилином повышается с 1,1 до 3,6 ( $t = 14,73$ ;  $p < 0,01$ ). Распределение оценок состояния до начала курсового применения лекарства свидетельствует о тяжести депрессии у исследованных больных: у 73 % из них клиническое состояние определяется оценками 0 и 1, которые указывают на значительные нарушения психической деятельности и низкую компенсацию в социальной сфере (см. табл. 2). В результате проведенного лечения бутриптилином практического выздоровления (оценка 5) удалось добиться у 11 % и значительного улучшения клинического состояния (оценка 4) у 51 % больных. Таким образом, благоприятный эффект под влиянием бутриптилина обнаружился у 62 % исследованного контингента. Заметные отклонения психической деятельности (оценка 2) сохранились в конце лечения только у 5 % больных. И эти показатели свидетельствуют о высокой антидепрессивной эффективности бутриптилина.

Таблица 2

Терапевтическая эффективность бутриптилина по Тартуской общей шкале

Оценка	До лечения		В конце курса	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
5			4	11
4			19	51
3	2	5	12	32
2	8	22	2	5
1	20	54		
0	7	19		

Наш опыт свидетельствует, что применение бутриптилина показано в лечении больных депрессивным неврозом (из 11 больных у 8 удалось добиться значительного терапевтического эффекта), у больных с психогенной реакцией до депрессивного психоза (у всех 5 больных хорошая ремиссия). У больных инволюционной меланхолией эффективность не совсем надежная (из 12 больных у 6 хорошая эффективность, у 6 результаты неблагоприятные), а у больных с явлениями атеросклероза результаты лечения неблагоприятные (в этом контингенте 2 больных, у обоих результаты лечения скудные). Из 2 больных с отсутствием терапевтического эффекта у одного больного диагноз - инволюционная меланхолия, у другого - артериосклероз сосудов головного мозга с депрессивной симптоматикой. Из синдромов хороших результатов удалось добиться в ходе курсового применения бутриптилина у больных с ипохондрической депрессией (из 15 больных у 11 ремиссия оказалась хорошей) и у больных с заторможенной и астенической депрессией (из 14 больных у 8 благоприятные результаты лечения). У больных с тревожной депрессией результаты оказались ненадежными (из 8 больных у 4 результаты лечения хорошие). Из 2 больных с отсутствием результатов лечения у одного диагностировалась тревожная депрессия, у другого - ипохондрическая депрессия. Внимания заслуживает положительная терапевтическая эффективность бутриптилина у больных с ипохондрической депрессией, другие примененные до сих пор антидепрессанты такой эффективности не имели.

Динамика суммарной оценки шкалы АМП (см. табл. 3) свидетельствует о заметном улучшении состояния больных с первой недели курсового применения бутриптилина, оно постепенно углубляется до конца лечения. Из отдельных функций психики заметное улучшение наблюдается к концу первой недели только в эмоциональной сфере и заключается, в частности, в улучшении настроения. С конца третьей недели курса лечения улучшение обнаруживается во всех функциях психики, кроме памяти, в которой учитываемые изменения вообще не выявляются. В остальных функциях в дальнейшем ходе лечения постепенно углубляется терапевтическое влияние лекарства. Наиболее значительные изменения под влиянием курсового применения бутриптилина обнаруживаются в эмоциональной и волевой сферах и в мышлении. Через неделю после лечения некоторое ухудшение отмечается в эмоциональной сфере и мышлении.

### Динамика суммарной оценки шкалы АМП и состояния функций психики в ходе лечения бутриптилином

Дни курса лечения	Сумма АМП		Функции психики по шкале АМП												
			память		форма мышл.		содерж. мышл.		воспри- ятие		эмоцион. сфера		воля		
	средн.	t	p	средн.	t	средн.	t	средн.	t	средн.	t	средн.	t	средн.	t
До лечения	38,1			0,5		0,4		0,2		0,08		0,6		0,4	
7-й день	32,5	2,99	0,01	0,4	0,64	0,3	0,80	0,2	0,62	0,05	1,71	0,5	3,09	0,3	1,17
21-й день	28,7	5,02	0,01	0,5	0,13	0,3	2,26	0,2	2,47	0,04	2,23	0,4	4,21	0,3	2,82
42-й день	22,3	7,48	0,01	0,4	1,27	0,2	4,77	0,1	4,77	0,04	2,50	0,3	6,49	0,2	5,51
Через неделю после курса	24,2	5,80	0,01	0,4	1,83	0,2	2,43	0,1	3,65	0,05	1,91	0,4	3,87	0,2	4,38

Таблица 4

Динамика суммарной оценки шкалы Гамильтона и компонентов депрессивной симптоматики в ходе лечения бутриптилином

Дни курса лечения	Компоненты депрессии											
	Сумма Гамильтона		Настроение		Заторможенность		Тревога		Соматизация		Ипохондрия	
	средн.	t	средн.	t	средн.	t	средн.	t	средн.	t	средн.	t
До лечения	22,7		1,2		1,4		0,8		0,7		1,3	
3-й день	19,3	3,16	1,0	2,17	1,3	1,09	0,7	0,63	0,6	1,25	1,2	0,66
7-й день	16,7	3,97	1,0	2,78	1,2	1,58	0,7	0,85	0,5	3,37	1,2	0,19
14-й день	16,4	5,59	0,9	3,57	1,1	2,84	0,7	1,30	0,4	3,94	1,1	1,09
21-й день	14,9	7,24	0,8	4,82	1,0	3,39	0,6	1,87	0,4	4,38	1,0	1,44
28-й день	13,7	7,72	0,7	5,57	0,9	4,39	0,6	1,47	0,4	5,13	1,0	1,47
35-й день	11,9	9,30	0,6	6,67	0,9	4,38	0,5	3,21	0,3	6,03	0,9	1,62
42-й день	11,4	9,62	0,5	7,67	0,8	5,08	0,6	2,25	0,3	7,23	0,9	1,75
Через неделю после курса	12,3	7,28	0,6	6,05	0,8	5,95	0,6	1,78	0,3	5,92	0,9	1,65

Динамика суммарной оценки шкалы для депрессивных состояний Гамильтона (см. табл. 4) свидетельствует о заметном улучшении общей симптоматики в течение первой недели лечения бутриптилином. Дальнейшее применение лекарства постепенно углубляет терапевтический эффект и через placebo-неделю после лечения отмечается лишь незначительное увеличение суммарной оценки. Из отдельных компонентов депрессивной симптоматики наиболее отчетливое улучшение обнаруживается в настроении и соматизации: уже в конце первой недели лечения наблюдается заметное улучшение, которое постепенно углубляется в дальнейшем ходе лечения, и лишь незначительное ухудшение настроения и соматизации выявляется в течение недели после лечения. Заторможенность уменьшается в значительной мере к концу второй недели лечения, дальнейшее улучшение продолжается в течение всего периода лечения и, в отличие от других компонентов депрессивной симптоматики, даже в течение последней placebo-недели. Уменьшение тревоги обнаруживается лишь в конце курса лечения бутриптилином, а на ипохондрию препарат оказывает лишь незначительное терапевтическое воздействие.

С целью уточнения нейрофизиологического воздействия бутриптилина были проведены исследования высшей нервной деятельности при помощи Тартуской тест-батареи (см. табл. 5). Усиление возбuditельного процесса отмечается только в старых связях второй сигнальной системы (сокращение латентных периодов в ассоциативном эксперименте). Улучшение подвижности нервных процессов обнаруживается в старых связях второй сигнальной системы (уменьшение отклонения латентных периодов в ассоциативном эксперименте) и в первой сигнальной системе (уменьшение отклонения латентных периодов в опыте с моторным рефлексом). Состояние внутреннего торможения под влиянием бутриптилина ухудшается в старых автоматизированных связях второй сигнальной системы (увеличение количества ошибок в тесте со сложением) и во взаимодействии сигнальных систем (увеличение количества ошибок в корректурном тесте). Ускорение пульса и учащение дыхания указывают на повышение симпатикотонии в ходе курсового применения бутриптилина, на кровяное давление лекарство влияния не оказывает. Следовательно, возбuditельный процесс усиливается и улучшается подвижность нервных процессов только в старых связях второй сигнальной системы, улучшение равновесия нервных процессов выявляется еще в

Таблица 5

**Динамика кортикальных функций в ходе лечения  
бутриптилином**

Показатели	Дни курса лечения				t	p <
	Фон	7-й	21-й	42-й		
1	2	3	4	5	6	7
<b>Тест операт. памяти</b>						
Время непосред.						
повт.	6,7	6,9	6,6	6,7	0,43	1
Откл. врем.						
непоср. повт.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,60	1
Непоср. инд.						
памяти	12	12	12	12	0	1
Инд. непосред.						
неадекв.						
повт.	0	0	0	0	0	1
Время операт.						
повт.	13,7	12,1	12,2	12,2	0,74	0,5
Откл. врем.						
опер. повт.	1,0	0,9	1,0	0,8	1,25	0,5
Инд. опер.						
памяти	8,7	8,0	7,4	7,6	1,68	0,2
Инд. опер.						
неадекв.						
повт.	0,8	0,7	0,8	0,8	0,35	1
Диффер. инд-ов						
памяти	3,3	4,0	4,6	4,4	1,68	0,2
<b>Опыт с запоминанием</b>						
Инд. памяти	7,8	7,7	7,4	7,4	1,07	0,5
Инд. неадекв.						
повт.	0,4	0,4	0,3	0,3	1,33	0,2
Время (на одно						
слово)	2,2	2,1	2,1	2,1	0,97	0,5
Откл. времени	0,4	0,4	0,4	0,4	0,87	0,5
<b>Ассоциат. exper.</b>						
Латент. пер.	3,2	3,0	2,7	2,7	1,83	0,1
Откл. лат. пер.	1,1	1,1	0,7	0,7	2,14	0,05
Кол-во неадекв.						
отв.	0,6	0,4	0,4	0,4	1,12	0,5

	1	2	3	4	5	6	7
<b>Тест со сложением</b>							
Кол-во действий	11,9	13,1	12,6	12,6	1,02	0,5	
Откл. кол. действий	1,1	1,0	1,0	1,0	0,97	0,5	
II-I половина	-2,2	-1,0	-3,3	-0,9	1,45	0,2	
Кол-во ошибок	1,1	1,4	2,0	3,2	1,75	0,1	
<b>Корректирующий тест</b>							
Время решения	20,4	19,0	19,8	20,0	0,97	0,5	
Кол-во ошибок	0,2	0,3	0,6	0,8	2,36	0,05	
<b>Опыт с мот. рефл.</b>							
Кол-во выпад. нового рефл.	0	0	0	0	0	1	
Латент. пер. I	0,44	0,44	0,44	0,46	0,48	1	
Откл. лат. пер. I	0,07	0,07	0,06	0,06	1,90	0,1	
Латент. пер. II	0,60	0,58	0,56	0,57	0,36	1	
Откл. лат. пер. II	0,10	0,08	0,08	0,08	1,39	0,2	
Диффер. лат. пер. II-I	0,16	0,14	0,12	0,11	1,57	0,2	
Кол-во расторм. дифф.	0,5	0,5	0,5	0,6	0,73	0,5	
<b>Вегетативные функции</b>							
Частота пульса	79	80	84	87	2,87	0,01	
Частота дыхания	19	20	20	20	2,08	0,05	
Систол. кров. давл.	135	135	138	138	0,97	0,5	
Диастол. кров. давл.	84	84	87	86	1,16	0,5	
Пульсовое давл.	51	51	51	52	0,36	1	

функциях первой сигнальной системы. Ослабление внутреннего торможения обнаруживается в автоматизированных связях второй сигнальной системы и во взаимодействии сигнальных систем.

С целью уточнить дополнительные дифференцированные показания к применению бутриптилина мы сравнивали нейрофизиологические показатели до начала лечения в зависимости от его терапевтического эффекта (см. табл. 6). Как видно из представленных данных, благоприятных результатов можно ожидать у больных с относительно хорошей силой возбудительного процесса в замыкательной деятель-



ности второй сигнальной системы (относительно высокий индекс оперативной памяти в тесте оперативной памяти и относительно высокий индекс памяти в опыте с запоминанием), в старых связях второй сигнальной системы (относительно короткие латентные периоды в ассоциативном эксперименте) и во взаимодействии сигнальных систем (относительно короткое время решения корректурного теста). Хороших терапевтических результатов в ходе курсового применения бутриптилина можно ожидать у больных с хорошей подвижностью нервных процессов в старых связях второй сигнальной системы (относительно низкое отклонение латентных периодов в ассоциативном эксперименте) и с заметными нарушениями равновесия нервных процессов в старых автоматизированных связях второй сигнальной системы (относительно высокое отклонение количества действий в тесте со сложением). Относительно хорошая сохранность внутреннего торможения в старых связях второй сигнальной системы (низкое количество неадекватных ответов в ассоциативном эксперименте) связывается с образованием хорошего терапевтического эффекта. Тонус вегетативной нервной системы прогностического значения не имеет. Таким образом, благоприятного эффекта от применения бутриптилина можно ожидать у больных с незначительным ослаблением возбудительного процесса в функциях второй сигнальной системы и во взаимодействии сигнальных систем.

Таблица 6

Кортикальные функции до начала лечения бутриптилином в зависимости от эффекта лечения

Показатели	Благо- прият- ный эффект	Неблаго- приятный эффект	t	p <
1	2	3	4	5
Тест оперативн. памяти				
Время неопер. повт.	6,4	7,0	1,08	0,5
Откл. врем. непосред. повт.	0,2	0,2	1,10	0,5
Непоср. инд. памяти	12,0	12,0	0	1
Инд. непосред. неадекв. повт.	0	0	0	1

1	2	3	4	7
Время операт. повт.	11,8	15,5	1,10	0,5
Откл. врем. опер. повт.	1,0	1,1	0,34	1
Инд. опер. памяти	9,5	8,0	1,50	0,2
Инд. опер. неадекв. повт.	0,7	0,9	0,79	0,5
Дифф. инд-ов памяти	2,5	4,0	1,50	0,2
<b>Опыт с запоминанием</b>				
Инд. памяти	8,2	7,4	2,01	0,1
Инд. неадекв. повт.	0,3	0,4	0,51	1
Время (на одно слово)	2,2	2,3	0,79	0,5
Откл. времени	0,4	0,4	0,72	0,5
<b>Ассоциат. exper.</b>				
Латент. пер.	2,7	3,6	2,16	0,05
Откл. лат. пер.	0,8	1,4	1,96	0,1
Кол-во неадекв. отв.	0,2	1,0	2,71	0,02
<b>Тест со сложением</b>				
Кол-во действий	12,6	11,2	0,90	0,5
Откл. кол. действий	1,2	1,0	1,92	0,1
II-I половина	-2,8	-1,7	0,94	0,5
Кол-во ошибок	0,7	1,4	1,23	0,5
<b>Корректурный тест</b>				
Время решения	18,5	22,1	1,71	0,1
Кол-во ошибок	0,1	0,3	0,95	0,5
<b>Опыт с мот. рефл.</b>				
Кол-во выпад. нового рефл.	0	0	0	1
Латент. пер. I	0,46	0,43	0,90	0,5
Откл. лат. пер. I	0,08	0,07	0,76	0,5
Латент. пер. II	0,65	0,55	1,43	0,2
Откл. лат. пер. II	0,11	0,08	1,03	0,5
Диффер. лат. пер. II-I	0,19	0,12	1,16	0,5
Кол-во расторм. дифф.	0,5	0,5	0,05	1
<b>Вегетативные функции</b>				
Частота пульса	80	79	0,10	1
Частота дыхания	18	19	0,18	1
Систол. кров. давл.	134	136	0,45	1
Диастол. кров. давл.	84	84	0,16	1
Пульсовое давл.	50	52	0,71	0,5

Наш материал свидетельствует о сильной и быстрой антидепрессивной эффективности бутриптилина. Улучшение обнаруживается уже в течение первой недели применения препарата почти во всех

функциях психики (кроме функций памяти), из компонентов депрессивной симптоматики улучшается настроение и угнетаются соматические недомогания больных. По своему действию бутриптилин относится к антидепрессантам со стимулирующим компонентом действия. Это выявляется и в относительно низком влиянии препарата на тревогу. Особого внимания заслуживает терапевтическая эффективность бутриптилина у больных с ипохондрическими состояниями. Она связана с общим антидепрессивным эффектом препарата. Лекарство оказывает быстрое и довольно сильное влияние на патологически пониженное настроение, уменьшение депрессии сопровождается не усилением сонливости и заторможенности, а, наоборот, чувством прилива энергии, активности, интереса к окружающему и улучшением контакта с ним. Повышение экстравертированной активности угнетает повышенное внимание больного к своим соматическим функциям. Кроме того, бутриптилин сам оказывает определенное угнетающее влияние на соматические проявления депрессии. В результате уменьшаются жалобы больных на соматическое состояние, они более восприимчивы к соответствующему психотерапевтическому воздействию, и в результате резко изменяется отношение больных к прежним жалобам (уменьшается и исчезает актуальность соматических жалоб).

После курса лечения в течение последней плацебо-недели у 7 больных появилось ухудшение состояния, которое выражалось в обострении соматических недомоганий, появились тревога, внутреннее напряжение и тоска. Депрессия была у них относительно мало выражена. В большинстве случаев применение транквилизаторов восстановило у больных хорошее состояние. Лишь при тяжелой и продолжительной депрессии нужно проводить более длительное лечение бутриптилином или продолжать лечение другими антидепрессантами. У 6 больных в течение последней плацебо-недели клиническое состояние улучшилось в результате уменьшения повышенной раздражимости, тревоги и эмоциональной лабильности, которые отмечались в конце курсового применения бутриптилина.

Дозы препарата зависят от типа депрессии. У больных с экзогенной депрессией они, как правило, не превышают 100 мг в сутки, больные с эндогенной депрессией обычно переносили дозы 150-200 мг в сутки, они попадали для достижения терапевтического эффекта.

Из осложнений наиболее серьезными оказались

нарушения аккомодации (больные жаловались на плохое зрение, в частности, при чтении). Они появились при дозах 100 мг и выше и наблюдались у 10 больных. При легких формах депрессии они выявлялись при относительно низких дозах лекарства, больные с тяжелой депрессией переносили более высокие дозы препарата. С уменьшением суточной дозы эти явления постепенно устранялись. Тремор наблюдался у 5 больных при дозах 150-200 мг бутриптилина в сутки. У больных с экзогенной депрессией на невротическом уровне дозы 100 мг и выше вызывали усиление тревоги и внутреннего напряжения. Почти у всех больных наблюдалась сухость во рту. Возможность появления перечисленных осложнений требует медленного повышения суточной дозы препарата и постоянного наблюдения за состоянием больных.

В заключение можно сказать, что бутриптилин является сильным и быстродействующим антидепрессантом, обладающим широким диапазоном действия.

#### THE CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANTIDEPRESSIVE EFFECT OF BUTRIPTYLINE

M. Saarma

##### Summary

The clinical and neurophysiological investigations of the antidepressive effects of butriptyline were carried out on 37 depressive patients during 6-week treatment. The dynamics of the clinical state of the patients were registered by means of the Tartu general psychiatric scale, the scale of AMP, the scale of BPRS, the Hamilton scale for depressive states and the Tartu clinical psychiatric scale. The average daily dose of butriptyline was 110 mg (50 - 200 mg). The results of our investigations show that butriptyline has noticeable antidepressive effect with the stimulative component of action. The main therapeutic changes in clinical state include diminishing such symptoms as depression, passivity and

asthenia. Special for butriptyline is diminishing somatic complaints of patients, so it has favourable therapeutic influence on the patients with noticeable somatic component of depression. The changes in the higher nervous activity include the improvement of the state excitatory process and the weakening of inhibitory process in the functions of the second signaling system.

## КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПИРАЗИДОЛА

М. М. Саарма

Кафедра психиатрии Тартуского университета

Цель настоящего исследования – изучение клинико-нейрофизиологического действия пиразидола на больных с депрессивными состояниями. Исследования проводились на депрессивных больных, находившихся на стационарном лечении в Тартуской психиатрической клинике (клиническая база кафедры психиатрии Тартуского университета).

Курс лечения пиразидолом проводили на 36 больных с различными депрессивными состояниями, из них 8 мужчин и 28 женщин. Средний возраст исследованных больных 47 лет (21 – 67). Длительность заболевания в среднем 3,4 года (от 1 месяца до 17 лет), количество госпитализаций 2,1 (1 – 7). Исследованный контингент распределился по диагнозам: инволюционная меланхолия – 17, депрессивный невроз – 10, депрессивная фаза маниакально-депрессивного психоза – 4, психопатия с депрессивной декомпенсацией – 3, шизофрения – 1 и депрессия на почве атеросклероза головного мозга – 1 больной. У исследованных больных наблюдались следующие варианты депрессивного синдрома: заторможенная депрессия – 17, тревожная депрессия – 10 и ипохондрическая депрессия – 9 больных.

Курс лечения пиразидолом продолжался 6 недель. До начала лечения проводили неделю без лечения для нейтрализации влияния предыдущей терапии. Лечение началось с 75 мг лекарства в день, в течение двух недель доза увеличилась до 300 мг и осталась на этом уровне до конца лечения. Средняя суточная доза пиразидола составляла 260 мг. После проведения 6-недельного курса лечения больных оставили на одну неделю без лекарств с целью исследования стабильности достигнутого терапевтического эффекта.

Терапевтическая эффективность пиразидола оценивалась при помощи постоянного клинического наблюдения. Для объективизации динамики клинического состояния больных использовались клинические шкалы: Тартуская общая психиатрическая шкала, шкала для оценки психиатрической симптоматики

АМП, шкала для депрессивных состояний Гамильтона, краткая психиатрическая шкала оценки состояния больных (БПРС) и Тартуская шкала оценки выраженности психической симптоматики. По Тартуской общей психиатрической шкале, шкале психопатологической симптоматики АМП, краткой психиатрической шкале оценки состояния больных БПРС и Тартуской шкале оценки выраженности психической симптоматики состояние больных оценивалось до начала курса лечения пиразидолом и в конце его. Шкалу Гамильтона заполняли в начале наблюдений и в начале курса лечения, в дальнейшем на 3, 7, 10, 14, 21, 28, 35 и 42 день курсового применения пиразидола, а также в конце недели после окончания курса лечения. Наряду с суммой шкалы Гамильтона на основе той же шкалы оценивалась динамика редукции отдельных компонентов депрессивной симптоматики.

Для изучения нейрофизиологического действия пиразидола использовалась Тартуская тест-батарея. Она состоит из теста оперативной памяти, опыта с запоминанием, ассоциативного эксперимента, теста со сложением, корректурного теста и опыта с моторным рефлексом. Из вегетативных функций регистрировались частота пульса, частота дыхания и кровяное давление (систолическое, диастолическое и пульсовое). Данный комплекс методов исследования высшей нервной деятельности позволяет всесторонне оценить функциональное состояние центральной нервной системы, включая функции второй и первой сигнальных систем и их взаимодействие. Заодно примененный комплекс методов позволяет характеризовать состояние возбудительного процесса, внутреннего торможения и подвижности нервных процессов. Путем регистрации вегетативных функций характеризуется тонус вегетативной нервной системы. Исследование высшей нервной деятельности проводилось в начале курса лечения и в конце первой, третьей и шестой недели (т.е. в конце курсового применения пиразидола).

Изменения средних величин клинических шкал свидетельствуют о заметной терапевтической активности пиразидола. Средняя оценка состояния больных на основе Тартуской общей психиатрической шкалы (см. табл. 1) повышалась в ходе курсового применения лекарства с 0,9 до 3,1 ( $t = 9,65$ ;  $p < 0,01$ ). Суммарная оценка Тартуской шкалы оценки выраженности психической симптоматики понижалась в ходе курса лечения с 17,8 до 10,4 ( $t = 7,21$ ;  $p < 0,01$ ), шкалы психопатологической симптоматики АМП с 45,9 до 25,8 ( $t = 7,61$ ;

$p < 0,01$ ), краткой психиатрической шкалы оценки состояния больных БПРС с 42,5 до 33,2 ( $t = 5,90$ ;  $p < 0,01$ ) и шкалы для депрессивных состояний Гамильтона с 25,0 до 13,8 ( $t = 8,30$ ;  $p < 0,01$ ).

Таблица 1

Эффективность курса лечения пиразидолом  
по суммарным оценкам оценочных шкал

Шкала	Оценка состояния			
	до начала курса	по окончании курса	t	p<
Тартуская общая	0,9	3,1	9,65	0,01
Тартуская клиническая	17,9	10,4	8,21	0,01
АМП	45,9	25,8	7,61	0,01
БПРС	42,5	33,2	5,90	0,01
Гамильтона	25,0	13,8	8,30	0,01

Следовательно, изменения суммарных оценок клинических шкал указывают на достаточно высокую антидепрессивную активность пиразидола. Распределение оценок Тартуской общей психиатрической шкалы (см. табл. 2) показывает, что исследованный контингент имел довольно интенсивную депрессивную симптоматику. До начала лечения 78 % больных имели значительные отклонения психической деятельности (оценки Тартуской общей шкалы 0 и 1). В результате проведенного курса пиразидола удалось добиться практического выздоровления (оценка 5) только у 8 % и значительного улучшения клинического состояния (оценка 4) у 33 % исследованных больных. При этом значительные отклонения психической деятельности (оценки 0, 1 и 2) наблюдались в конце проведенного лечения у 17 % больных.

Наши результаты свидетельствуют об относительно скромной антидепрессивной эффективности пиразидола. Наилучших результатов можно достигать при лечении больных со средней и скромной выраженностью депрессивной симптоматики. Благоприятнее реагируют на лечение пиразидолом больные деп-



Таблица 2

Терапевтическая эффективность пиразидола  
по Тартуской общей шкале

Оценка	До лечения		В конце курса	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
5			3	8
4			12	33
3			15	42
2	8	22	3	8
1	16	45	1	3
0	12	33	2	6

рессивным неврозом (из 10 больных хорошей ремиссии добились у 6), при эндогенной депрессии терапевтический эффект зависит, в первую очередь, от тяжести депрессии. У всех 6 больных с депрессивным состоянием, у которых отсутствовал терапевтический эффект, обнаруживалась интенсивная депрессия, из диагнозов у них встречались: инволюционная меланхолия – 4, депрессивная фаза маниакально-депрессивного психоза – 1 и депрессия на фоне атеросклероза головного мозга – 1. Из вариантов депрессивного синдрома примерно одинаково реагируют на пиразидол заторможенная и тревожная депрессии. При ипохондрической депрессии терапевтический эффект низкий: нам удалось добиться благоприятных результатов лишь у 2 больных из 9.

С целью более подробного выявления терапевтического воздействия пиразидола мы провели анализ динамики суммарной оценки шкалы Гамильтона в ходе лечения, а также наблюдали за динамикой отдельных компонентов депрессивной симптоматики на основе той же шкалы (см. табл. 3).

Динамика суммарной оценки шкалы для депрессивной симптоматики Гамильтона показывает, что заметное улучшение состояния исследованных больных обнаруживается уже в течение первой недели применения пиразидола. В дальнейшем лечении терапевтический эффект лекарства постепенно углубляется. По окончании применения пиразидола состояние больных в незначительной степени ухудшается. Ухудшение клинической картины в течение последней недели без психофармакотерапии отмечалось у 18

Таблица 3

Динамика показателей шкалы Гамильтона в ходе курса лечения пиразидолом

Дни курса лечения	Суммарная оценка по шкале Гамильтона			Компоненты депрессии в % от исходного состояния		
	Оценка	t	p<	Настроение	Заторможен.	Тревога
В начале наблюдения	24,7	-	-	100	100	100
В начале курса лечения	25,0	0,33	1	103	100	101
3-й день	22,8	2,05	0,05	91	100	90
7-й день	20,7	3,72	0,01	83	84	87
10-й день	19,3	5,97	0,01	72	82	87
14-й день	18,2	6,28	0,01	69	73	80
21-й день	17,9	5,94	0,01	60	78	82
28-й день	15,9	7,99	0,01	57	68	76
35-й день	14,4	8,65	0,02	53	59	72
42-й день	13,8	7,61	0,01	47	56	69
Через неделю после курса	15,7	5,56	0,01	55	63	79

больных из 36. Как правило, ухудшение клинического состояния больных не довело до восстановления клинической картины той тяжести, которая обнаруживалась при поступлении на стационарное лечение. С другой стороны, ухудшение состояния исследованных больных указывает на недостаточную длительность курса лечения в пределах шести недель, а лечение, проводимое пиразидолом, должно продолжаться дольше, хотя далеко не всегда в максимальных дозах. Относительно длительную поддерживающую терапию нужно провести, в первую очередь, у больных эндогенными депрессиями.

Из компонентов депрессивной симптоматики автор настоящей работы следил за динамикой настрое-

ния, заторможенности и тревоги. Как показывают наши материалы (см. табл. 3), наиболее четко выражена динамика улучшения настроения, меньше она выражена со стороны заторможенности и меньше всего выражены изменения показателей тревоги. Ослабление выраженности всех компонентов депрессивной симптоматики обнаруживается уже в конце первой недели лечения. Улучшение настроения выявляется в течение всего периода наблюдений, и в течение последней недели, когда больной лекарства не получал, лишь незначительно ухудшается настроение больных. Ослабление заторможенности больше наблюдается во второй половине курса лечения. Угнетение тревоги обнаруживается уже в течение первой недели применения пиразидола, в дальнейшем оно не так резко выявлено. После лечения отмечается со стороны заторможенности и тревоги некоторое ухудшение симптоматики. Особенности динамики компонентов депрессивной симптоматики связаны с нашими наблюдениями о воздействии различных доз пиразидола, которые соответствуют общим наблюдениям: пиразидол в низких дозах (100 мг и ниже в сутки) оказывает наряду с антидепрессивным эффектом седативное действие, а в относительно высоких дозах (150 мг и больше в сутки) прибавляется стимулирующий компонент действия.

Динамика кортикальной деятельности и вегетативных функций исследованных депрессивных больных в ходе курсового применения пиразидола представлена в таблице 4. В состоянии возбудительного процесса резко выраженные изменения отсутствуют, можно выделить тенденцию к его усилению в замыкательной деятельности второй сигнальной системы (сокращение времени оперативного повторения в тесте оперативной памяти) и в течении автоматизированных связей второй сигнальной системы (увеличивается разница количества действий первой и второй половин в тесте со сложением в пользу первой половины).

Подвижность нервных процессов улучшается в замыкательной деятельности второй сигнальной системы (уменьшение отклонения времени оперативного повторения в тесте оперативной памяти) и в течении старых словесных связей (уменьшение отклонения латентных периодов в ассоциативном эксперименте).

Наиболее значительные изменения кортикальной деятельности в ходе курсового применения пиразидола заключаются в усилении внутреннего торможения. Это наблюдается в замыкательной деятельности

Таблица 4

**Динамика кортикальных функций в ходе лечения  
пиразидолом**

Показатели	Дни курса лечения					
	Фон	7-й	21-й	42-й	t	p<
1	2	3	4	5	6	7
<b>Тест операт. памяти</b>						
Время непосред. повтор.	6,6	6,8	6,6	7,5	130	0,2
Откл. врем. непосред. повт.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,41	1
Непоср. инд. памяти	12,0	12,0	12,0	12,0	0	1
Инд. непосред. неадекв. повт.	0	0	0	0	0	0
Время операт. повт.	15,1	12,5	11,7	14,4	2,00	0,1
Откл. врем. опер. повт.	1,2	1,1	0,8	0,9	2,88	0,01
Инд. операт. памяти	7,7	8,2	8,5	7,8	1,06	0,5
Инд. опер. неадекв. повт.	1,0	0,6	0,5	0,5	2,49	0,02
Диффер. инд-ов памяти	4,3	3,8	3,5	4,2	1,07	0,5
<b>Опыт с запоминанием</b>						
Инд. памяти	7,1	7,3	7,1	7,0	0,47	1
Инд. неадекв. повт.	0,4	0,3	0,3	0,4	1,20	0,5
Время (на одно слово)	2,2	2,1	2,2	2,5	1,39	0,2
Откл. времени	0,4	0,4	0,4	0,4	1,49	0,2
<b>Ассоциат. эксперим.</b>						
Латент. пер.	3,8	3,4	3,3	3,4	1,41	0,2
Откл. лат. пер.	1,3	1,0	1,0	1,1	2,03	0,05

1	2	3	4	5	6	7
Кол-во не- адекв. отв.	1,2	1,1	0,7	0,7	1,82	0,1
<b>Тест со сложением</b>						
Кол-во действий	11,0	12,3	12,3	12,5	1,20	0,5
Откл. кол. действий	1,0	1,0	1,0	1,0	1,02	0,5
II-I половина	-1,3	-2,6	-2,3	-2,9	1,85	0,1
Кол-во ошибок	0,9	0,9	1,0	1,1	0,85	0,5
<b>Корректурный тест</b>						
Время решения	22,3	21,8	23,5	21,6	0,53	1
Кол-во ошибок	0,4	0,4	0,7	0,8	1,74	0,1
<b>Опыт с мот. рефл.</b>						
Латент. пер. I	0,57	0,59	0,58	0,56	0,35	1
Откл. лат. пер. I	0,08	0,09	0,07	0,08	0,73	0,5
Латентн. пер. II	0,70	0,72	0,70	0,69	0,19	1
Отклн. лат. пер. II	0,10	0,10	0,09	0,08	0,94	0,5
Диффер. лат. пер. II-I	0,13	0,13	0,12	0,13	0,62	1
Кол-во рас- торм. дифф.	0,6	0,2	0,3	0,1	5,73	0,01
<b>Вегетат. функции</b>						
Частота пульса	82	79	79	84	1,00	0,5
Частота дыхания	19	19	18	19	0,67	0,5
Систол. кров. давл.	136	132	133	134	178	0,1
Диастол. кров. давл.	88	86	86	86	1,18	0,5
Пульсовое давл.	48	46	47	48	1,41	0,2

второй сигнальной системы (понижение индекса неадекватных повторений в тесте оперативной памяти), в течении старых словесных связей (уменьше-

ние количества неадекватных ответов в ассоциативном эксперименте) и в первой сигнальной системе (уменьшение количества растормаживания дифференцировок в опыте с моторным рефлексом). Во взаимодействии сигнальных систем (корректирующий тест) отмечается тенденция к ухудшению состояния внутреннего торможения.

На тонус вегетативной нервной системы пирозидол значительного влияния не оказывает, обнаруживается тенденция к понижению тонуса симпатического отдела, которая выявляется в понижении систолического кровяного давления и пульсового давления.

Таким образом, пирозидол в ходе курсового применения оказывает заметное положительное влияние на функциональное состояние внутреннего торможения как в первой, так и во второй сигнальной системе. Сила и стабильность возбуждительного процесса улучшаются в функциях второй сигнальной системы, причем больше выражено улучшение подвижности нервных процессов.

С целью выявления особенностей кортикальной деятельности как дополнительных дифференцированных показаний к применению пирозидола сравнивались фоновые данные регистрируемых параметров у больных с благоприятным и неблагоприятным эффектами лечения (см. табл. 5).

По результатам наших исследований, наилучшего эффекта при применении пирозидола можно ожидать у больных с относительно хорошей силой возбуждительного процесса: при относительно коротком времени непосредственного повторения в тесте оперативной памяти, при относительно высоком индексе памяти и коротком времени на одно слово в опыте с запоминанием, при относительно коротком латентном периоде в ассоциативном эксперименте, при высоком количестве действий в тесте со сложением и при коротком времени решения корректирующего теста. Из показателей внутреннего торможения единственным дополнительным показанием служит относительно низкое количество неадекватных ответов в ассоциативном эксперименте. Из показателей подвижности нервных процессов не удалось выявить параметров в качестве дополнительных показаний к применению пирозидола. Применение препарата показано у больных с малой выраженностью симпатикотонии, т.е. у больных с относительно низкой величиной систолического и диастолического кровяного давления.

Хотя пирозидол не является сильным антидепрессивным препаратом, следует выделить его хоро-

Таблица 5

Кортикальные функции до начала лечения  
пиразидолом в зависимости от эффекта лечения

Показатели	Благо- прият- ный эффект	Неблаго- приятный эффект	t	p<
1	2	3	4	5
<b>Тест операт. памяти</b>				
Время непоср. повтор.	6,0	7,4	1,88	0,1
Откл. врем. непоср. повт.	0,3	0,3	1,2	0,5
Непоср. инд. памяти	12,0	12,0	0	1
Инд. непоср. неадекв. повт.	0	0	0	1
Время операт. повт.	15,2	14,9	0,11	1
Откл. врем. опер. повт.	1,2	1,1	0,43	1
Инд. операт. памяти	7,9	7,6	0,28	1
Инд. опер. неадекв. повт.	1,0	1,1	0,13	1
Диффер. инд-ов памяти	4,1	4,4	0,24	1
<b>Опыт с запоминанием</b>				
Инд. памяти	7,4	6,8	1,49	0,2
Инд. неадекв. повт.	0,3	0,4	0,18	1
Время (на одно слово)	2,1	2,4	1,53	0,2
Откл. времени	0,4	0,4	0,17	1
<b>Ассоциат. эксперим.</b>				
Латент. пер.	3,4	4,2	1,63	0,2
Откл. лат. пер.	1,2	1,4	0,52	1
Кол-во неадекв. отв.	0,9	1,5	1,40	0,2
<b>Тест со сложением</b>				
Кол-во действий	12,8	9,0	2,64	0,02
Откл. кол. действ.	1,0	1,0	0	1
II-I половина	-1,0	-1,6	0,57	1
Кол-во ошибок	0,7	1,1	1,18	0,5

1	2	3	4	5
<b>Корректурный тест</b>				
Время решения	19,2	25,8	2,54	0,02
Кол-во ошибок	0,4	0,4	0,13	1
<b>Опыт с мот. рефл.</b>				
Кол. выпад. нового рефл.	0,53	0,62	0,91	0,5
Латентн. пер. I	0	0	0	1
Откл. лат. пер. I	0,07	0,09	1,22	0,5
Латентн. пер. II	0,66	0,75	0,89	0,5
Откл. лат. пер. II	0,08	0,12	1,24	0,5
Диффер. лат. пер. II-I	0,13	0,13	0,29	1
Кол-во расторм. диффер.	0,7	0,6	0,89	0,5
<b>Вегетат. функции</b>				
Частота пульса	81	83	0,31	1
Частота дыхания	19	19	0,20	1
Систол. кров. давл.	133	140	1,99	0,1
Диастол. кров. давл.	85	91	2,29	0,05
Пульсовое давл.	48	49	0,55	1

шую переносимость больными в ходе курса лечения. Ни у одного больного не понадобилось прекратить лечение из-за побочных явлений. В начале курсового применения наблюдалось чувство слабости и сонливости, некоторое углубление заторможенности в поведении. Во второй половине курса лечения обнаруживалось повышение раздражительности и напряженности, некоторое углубление расстройств сна.

В заключение можно сказать, что пиразидол обладает выраженным антидепрессивным воздействием. Он имеет широкий диапазон действия, независимо от генеза и ведущего синдрома депрессии. Лишь при тяжелой депрессии и при фиксированных ипохондрических состояниях эффективность пиразидола оказывается относительно низкой. Побочные явления являются слабо выраженными и не препятствуют курсу лечения.



THE CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL  
CHARACTERISTICS OF ANTIDEPRESSIVE  
EFFECT OF PYRASIDOLE

M. Saarma

Summary

The clinical and neurophysiological effects of the antidepressant pyrasidole were carried out on 36 depressive patients during 6-week treatment with average daily dose 260 mg. The dynamics of the clinical state of the patients were registered by means of the Tartu general psychiatric scale, the scale of AMP for psychiatric symptoms, the BPRS scale, the Tartu scale for psychic symptoms and the Hamilton scale for depressive states. For the investigation of cortical functions was used the Tartu test-battery. The results of our investigations show that pyrasidole has moderate antidepressive action, it can be used in patients with moderate and mild depression, in endogenic and exogenic depressions. The small doses (under 150 mg daily) of pyrasidole have sedative component of action, higher doses (200 mg daily and bigger) have stimulative component of action. The changes in the higher nervous activity include a remarkable improvement of the internal inhibition in all cortical functions and tendency of improvement the stability of equilibrium of the nervous processes.

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЭНДОГЕННЫХ ФАЗНО-АФФЕКТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

Б.С. Беляев, Н.А. Мазаева, В.А. Раюшкин,  
М.А. Морозова, О.А. Борисова, Е.Г. Костюкова

Всесоюзный научный центр психического здоровья  
АМН СССР, г. Москва

Исследование аффективных психозов, уточнение их нозологических границ и клинической однородности тесно связано с разработкой дифференцированных и научно обоснованных показаний к терапии этой группы психозов. Несмотря на достижения современной психофармакологии в области лечения аффективных психозов, вопросы, связанные с противорецидивной терапией фазно-аффективных состояний, еще далеки от своего окончательного решения.

С тех пор как Cade впервые установил эффективность солей лития при лечении маниакально-депрессивного психоза, этот препарат широко используется в психиатрической практике. Вместе с тем, многолетний опыт использования солей лития для предупреждения рецидивов аффективной болезни выявил наряду с преимуществом и недостатки литиевой терапии. К последним относится не только возможность развития тяжелых побочных явлений и связанного с этим ограничения длительного применения солей лития. Обнаруживается все возрастающее число больных, резистентных к литиевой профилактике.

Эти обстоятельства способствовали поиску новых средств, обладающих, как и соли лития, нормотимическими свойствами. В числе таких средств изучались амид вальпроевой кислоты (депамид) и карбамазепин (финлепсин, тегретол). Первые результаты длительного применения вальпроевой кислоты у больных с аффективными психозами показали значительное сокращение числа рецидивов или, по крайней мере, выраженную редукцию аффективных расстройств [2; 4].

В многочисленных публикациях последних лет сообщается об успешном использовании в профилактических целях карбамазепина, особенно у больных с резистентностью к терапии солями лития или с развивающимися в процессе такого длительного лечения побочными эффектами [1; 3; 5].

Эти данные послужили основанием для проведе-

ния настоящего исследования. В задачу его входило изучение превентивных свойств препаратов финлепсин (производство фирмы "Гермед", ГДР) и депамид (производство лаборатории "Лабаз", Франция), их сравнение с профилактическим влиянием карбоната лития при эндогенных фазно-аффективных состояниях.

Всего было обследовано 49 больных (39 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 21 до 58 лет. Нозологически это была достаточно однородная группа больных, страдающих эндогенным аффективным психозом. Длительность болезни у них к моменту обследования составляла 21,8 года. Течение фазно-аффективных расстройств у 19 больных было монополярным, у 30 - биполярным. Всем больным профилактическую терапию финлепсином и депамидом начинали по выходе из аффективной фазы или в ремиссии. Среди обследуемых больных 37 получали финлепсин, 12 - депамид. Суточная доза депамида была 900-1200 мг, для финлепсина она составила 600-1200 мг. Верхняя граница дозы финлепсина устанавливалась эмпирически и повышалась до появления первых признаков побочного эффекта (головокружение, тошнота, кожная аллергия). В контрольном периоде, предшествующем назначению обоих препаратов, в большинстве случаев (30 больных) больные не получали какой-либо превентивной терапии, другие 19 пациентов принимали соли лития свыше 6 лет. Перевод данных больных на профилактическое лечение финлепсином или депамидом был связан с отсутствием профилактического эффекта от приема карбоната лития либо с ухудшением соматического состояния (изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение выделительной функции почек и др.). Продолжительность периода профилактического лечения у разных больных варьировала от 1 до 4-х лет.

Эффективность профилактического действия обоих препаратов оценивалась путем сравнения в контрольном и лечебном периодах таких показателей, как частота фаз, число госпитализаций, общая длительность болезненных состояний и светлых промежутков (ремиссий). Поскольку продолжительность лечебного и контрольного периодов у разных больных была различной, то все вышеперечисленные параметры определялись в пересчете на один год.

Эффективность профилактической терапии финлепсином и депамидом отражена в таблице 1.

Клинический анализ превентивных свойств финлепсина у 37 больных обнаружил, что его профилакти-

тический эффект в 64,9 % случаев можно было оценить как положительный. Все показатели течения заболевания, как количественные, так и качественные, претерпевали положительные изменения. Наряду с сокращением числа аффективных фаз на 26 % и частоты госпитализаций на 57 %, увеличился удельный вес аффективных состояний циклотимического уровня, в частности субдепрессий, на 60 %. Состояние больных в целом становилось более стабильным, они в значительной степени утрачивали свойственную им аффективную лабильность в виде повышенной чувствительности к внешним влияниям. Больные хорошо переносили прием финлепсина. Только в 4-х наблюдениях на дозе 400-600 мг отмечались побочные явления в виде повышенной сонливости, головокружения, тошноты, кожной аллергии, которые исчезали при снижении дозы препарата.

Таблица 1

Общие данные о профилактическом эффекте финлепсина и депамида

Эффект терапии	Препарат				Всего больных	
	финлепсин		депамид		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Положительный	24	64,9	5	41,7	29	59,2
Отсутствие эффекта	13	35,1	7	58,3	20	40,8
Итого	37	100	12	100	49	100

Интересной, на наш взгляд, представляется выявленная некоторая зависимость эффективности превентивного действия финлепсина от характера течения аффективного психоза. В случаях, когда эндогенный аффективный психоз протекал монополярными депрессивными фазами, эффект профилактического действия финлепсина был лучше, чем у пациентов с биполярным типом течения заболевания.

Как видно из таблицы 2, количественные показатели, характеризующие тяжесть заболевания в целом, проделывали определенную динамику как при моно-, так и при биполярном типе течения аффективного психоза, свидетельствующую о переходе за-

болевания на качественно иной - более легкий, амбулаторный уровень. Однако эти изменения были более выраженными в случаях с монополярным типом течения болезни.

Таблица 2

Динамика показателей болезни с разной полярностью аффекта при профилактической терапии финлепсином

Показатели динамики заболевания	Полярность аффективного психоза					
	Монополярный тип			Биполярный тип		
	контр. период	лечебный период	измен. в %	контр. период	лечебный период	измен. в %
Частота фаз	1,4	0,8	меньше на 43 %	1,15	1,06	меньше на 8 %
Депрессии	1	0,45	меньше на 55 %	1,05	0,63	меньше на 40 %
Субдепрессии	0,45	0,35	меньше на 33 %	0,1	0,43	больше на 33 %
Мании	-	-	-	0,2	0,1	меньше на 50 %
Гипомании	-	-	-	0,6	0,9	больше на 50 %
Число госпитализаций	1,28	0,35	меньше на 73 %	1,1	0,23	меньше на 43 %
Суммарное время болезни в месяцах	6,8	1,5	меньше на 88 %	4,48	3,13	меньше на 31 %
Длительность ремиссий в месяцах	5,1	10,5	больше на 105 %	7,52	8,88	больше на 18 %

Превентивное действие депамида было менее отчетливым. Положительный эффект обнаружился лишь

у 41,7 % больных (см. таблицу 1). Он проявлялся, в основном, в уменьшении числа депрессивных и маниакальных фаз с развернутой симптоматикой (соответственно на 25 % и 50 %). То есть также имел место переход болезни на субклинический уровень, что сопровождалось и сокращением количества госпитализаций почти в 2 раза. К положительным особенностям действия депамида следует отнести значительное уменьшение, а в некоторых случаях и полное исчезновение у больных в лечебном периоде признаков так называемого синдрома предменструального напряжения (в виде головных болей, общей слабости, раздражительности), а также улучшение сна, нарушение которого у многих больных было сквозным симптомом на протяжении многих лет заболевания.

Имевшие место в единичных случаях побочные явления, такие, как прибавка в весе, тремор пальцев рук, появлялись на дозе 900-1200 мг, были невыраженными и исчезали при корректировке дозы.

Эффективность профилактического действия солей лития, согласно данным, полученным сотрудниками нашего института в предшествующих исследованиях, составляет 73 %, что превышает выявленный нами эффект при приеме финлепсина и депамида, который отмечался соответственно в 64,9 % и 41,7 % наблюдений.

Для более детального сопоставления профилактического эффекта солей лития, финлепсина и депамида нами было проведено сравнение эффективности действия обоих препаратов с превентивными свойствами карбоната лития в группе больных (19 наблюдений), у которых период приема лития рассматривался как контрольный по отношению к лечебному, из них 12 больных получали в лечебном периоде финлепсин, а 7 больных - депамид. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии каких-либо существенных преимуществ в профилактических свойствах финлепсина и депамида по сравнению с карбонатом лития. Напротив, как видно из таблицы 3, все показатели динамики заболевания в контрольном периоде, во время приема карбоната лития, свидетельствующие о превентивном эффекте лечения, хотя и незначительно, но превышают в абсолютном отношении аналогичные показатели в лечебных периодах при приеме финлепсина и депамида, что свидетельствует о лучшем предупреждающем эффекте у карбоната лития.

Таким образом, проведенное исследование, хотя и на незначительной по численности группе

больных, обнаруживает определенные тенденции в профилактическом действии изученных препаратов, которые сводятся к следующему:

1. Наряду с солями лития финлепсин и депамид обнаруживают определенную профилактическую активность, направленную на предупреждение аффективных фазовых расстройств.

2. По интенсивности профилактического действия финлепсин и депамид в целом несколько уступают карбонату лития, причем финлепсин в меньшей степени, чем депамид.

3. Можно предположить некоторую предпочтительность предупреждающего влияния финлепсина в случаях с монополярным течением аффективного психоза.

4. Финлепсин и депамид могут быть рекомендованы в качестве профилактического средства при лечении резистентных к литию аффективных психозов.

Таблица 3

Эффективность профилактического действия  
карбоната лития, финлепсина и депамида

Показатели динамики болезни	Препарат	Карбонат лития (контрольный период)	Финлепсин (лечебный период)	Депамид (лечебный период)
Число фаз в год		2,5	2,8	3,1
Число госпитализаций в год		0,7	0,9	1,2
Суммарное время болезни за год (в месяцах)		4,3	5,4	5,6
Длительность ремиссий за год (в месяцах)		7,6	7,1	8,9

Полученные данные следует рассматривать как предварительные. Они открывают определенные перспективы для дальнейшего профилактического использования финлепсина и депамида и требуют дальнейшего уточнения.

## Литература

1. Вовин Р.Я., Скорик А.И., Аксенова И.О., Дигилов А.Г., Фирулев А.А. Эффективность финлепсина при профилактической терапии фазно протекающих аффективных психозов // Ж. невропат. и психиатрии. - 1987. - Т. 87. - № 9. - С. 1396 - 1400.
2. Emrich H.M., Zerssen D., Kissling W., Möller H.-J. Effect of Sodium Valproate on Mania: The GABA-Hypothesis of Affective Disorders // Arch. Psychiat. Nervenkr. - 1980. - Vol. 229, N 1. - P. 1 - 16.
3. Kishimoto A., Ogura Ch., Nazama H., Inoue K. Long-term prophylactic effects of carbamazepine in affective disorders // Brit. J. Psychiat. - 1983. - Vol. 143. - P. 327 - 331.
4. Lambert P., Garras G. et al. Action neuropsychotrope d'un nouvel antiepileptique: Le Depamide // Amer. Med. Psychol. - 1966. - Vol. 1. - P. 707 - 709.
5. Post R., Uhlenhuth E.H. Treatment of mood disorders with antiepileptic medications: Clinical and theoretical implications // Epilepsia. - 1983. - Vol. 24, Suppl. 2. - P. 97 - 108.

## CONTEMPORARY PROPHYLACTIC METHODS OF ENDOGENOUS AFFECTIVE DISORDERS

B.S. Beljajev, N.A. Mazev, V.A. Rajušina,  
M.A. Morozova, O.A. Borissova, E.J. Kostjukova

### Summary

The article presents the results of clinical research work of preventive features of finlepsin and depamid in comparison with preventive features of lithium carbonas, used in secondary prophylaxis of recurrences of endogenous affective disorders.

49 patients with mono- or bipolar affective illness were investigated. 37 of them were treated with finlepsin, 12 with depamid. The course lasted from 1 to 4 years.



Positive results were obtained in 64,9 % of cases when depamid when finlepsin was used and in 41,7 % of cases when depamid was used. In comparison with lithium carbonas the effectivity of finlepsin and depamid is little bit lower, according to data obtained from previous studies in our institute (positive results in 73 % of cases when lithium carbonas was used).

# CLINICAL INVESTIGATION OF EFFICIENCY OF PSYCHOTROPIC DRUGS

## Contents

V. Vahing, L. Mehilane. Zu experimentell-psychologischen und psychopharmakologischen Forschungen von Emil Kraepelin in Tartu.....	3
P. Bech. Psychometric developments of the Hamilton scales: The spectrum of depression, dysthymia and anxiety.....	15
M. Otter. A minireview of implications of chronopsychopharmacological therapy.....	27
L. Mehilane. The use of psychotropic drugs in the treatment of neurotics.....	37
M. Osterheider. Low-dose neuroleptics in anxiety and adjustment disorders - Benefit and risks.....	45
L. Mehilane. Ammonium chloride and low-dose neuroleptics in the treatment of neurotic states.....	58
M. Černý, H. Cerná, M. Pošmurová, J. Pavlát. Diazepam and lateralized receiving of information.....	63
V. Filip, M. Filipova, I. David. D <sub>1</sub> -receptors in retina: In vivo observation by means of electroretinography.....	71
O. Toomla, L. Toomaspoeg, A. Leht mets, K. Toomla. Influence of Proper-Myl upon psychopathological symptoms of schizophrenic patients.....	78
L. Nurmand, M. Otter. Peculiarities of psychopharmacotherapy in the elderly....	84
J. Nuller, L. Mehilane. Psychiatric rating scales.....	97
M. Smolnikova. Sense of time in anxiety and depression.....	106
V. Melnik, V. Makartshuk, I. Lapin. Management of alcohol withdrawal syndrome by antagonists of excitatory kynurenines.....	116

N. Govorin, B. Kuznik, N. Tsybikov. The clinical aspects of using timalin in schizophrenic patients with therapeutic resistance.....	123
T. Agan, M. Saarma. The Clinical and neurophysiological characteristics of antidepressive effect of doxepine.....	130
M. Saarma. The Clinical and neurophysiological characteristics of antidepressive effect of butriptyline.....	142
M. Saarma. The clinical and neurophysiological characteristics of antidepressive effect of pyrazidole.....	157
B. Beljajev, N. Mazajeva, M. Rajushkin, M. Morozova, O. Borissova, E. Kostjukova. Contemporary prophylactic methods of endogenous affective disorders.....	169

# КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

## Содержание

В. Вахинг, Л. Мехилане. Экспериментально-психологические и психофармакологические исследования Э. Крепелина в Тарту.....	3
П. Бех. Психометрическое развитие шкал Гамильтона: спектр депрессии, дистимии и тревоги.....	15
М. Оттер. Краткий обзор значения хроно-психофармакотерапии.....	27
Л. Мехилане. Применение психотропных препаратов в лечении больных невротическими расстройствами.....	37
М. Остергейдер. Малые дозы нейролептиков при тревоге и адаптационных нарушениях - положительные и отрицательные стороны.....	45
Л. Мехилане. Хлорид аммония и малые дозы нейролептиков в лечении невротических состояний.....	58
М. Черни, Х. Черна, М. Пошмунова, И. Павлат. Диазепам и латерализованное восприятие информации.....	63
В. Филип, М. Филипова, И. Давид. D <sub>1</sub> -рецепторы в ретине - исследование in vivo при помощи электроретинографии.....	71
О. Тоомла, Л. Тоомаспоэг., А. Лехтметс, К. Тоомла. Влияние пропер-мила на психопатологические симптомы больных шизофренией.....	78
Л. Нурманд, М. Оттер. Особенности психофармакотерапии в пожилом возрасте.....	84
Ю. Нуллер, Л. Мехилане. Оценочные психиатрические шкалы.....	97
М. Смольникова. Чувство времени, временное различие и когнитивный стиль при тревоге и депрессии.....	106
В. Мельник, В. Макарчук, И. Лапин. Купирование алкогольного абстинентного синдрома антагонистами возбуждающих кинуренинов.....	116

Н. Говорин, Б. Кузник, Н. Цыбиков. Клиническое значение применения тималина в психофармакотерапии у больных шизофренией с терапевтической резистентностью.....	123
Т. Аган, М. Саарма. Клинико-нейрофизиологическая характеристика антидепрессивного действия доксемина.....	130
М. Саарма. Клинико-нейрофизиологическая характеристика антидепрессивного действия бутриптилина.....	142
М. Саарма. Клинико-нейрофизиологическая характеристика антидепрессивного действия пиразидола.....	157
Б. Беляев, Н. Мазаева, В. Раяшкин, М. Морозова, О. Борисова, Е. Костюкова. Современные методы профилактики эндогенных фазно-аффективных состояний....	169

3 руб. 20 коп.

